

616.34

T94

BOLI INFLAMATORII INTESTINALE

Svetlana ȚURCAN

# COLITA ulceroasă



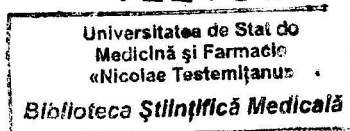
616.34  
T 94

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA  
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
"NICOLAE TESTEMIȚANU"

Svetlana ȚURCAN

# COLITA ULCEROASĂ

712788



SL2

Centrul Editorial-Poligrafic *Medicina*  
Chișinău, 2012



Aprobat de Consiliul de Experti al Ministerului Sănătății RM,  
(Proces-verbal nr. 3 din 25.10.2012)

**Autor:** *Svetlana ȚURCAN*, doctor în medicină, conferențiar universitar

**Recenzenți:** *Vlada-Tatiana Dumbrava* – doctor habilitat în medicină,  
profesor universitar

*Eugen Tcaciuc* – doctor în medicină, conferențiar universitar

**Redactor:** *Silvia Donici*

**Machetare computerizată:** *Natalia Berebiuc*

Monografia este consacrată unei dintre cele mai complicate și insuficient studiate probleme în gastroenterologie modernă – bolilor inflamatorii intestinale, în special, colitei ulcerose. Lucrarea îmbină armonios cele mai recente cunoștințe în domeniu și date proprii, care sunt rezultatul cercetărilor autorului pe parcursul a 15 ani în colaborare cu colectivul Clinicii de Gastroenterologie și cu sprijinul medicilor secțiilor de Gastroenterologie, Hepatologie și Coloproctologie a Spitalului Clinic Republican. Rereflectând aspecte contemporane epidemiologice și etiopatogenetice, caracteristice clinice și paraclinice, metode și scheme actuale de diagnostic și de tratament al bolii, monografia este destinată medicilor și rezidenților, specialiști în gastroenterologie, coloproctologie, medicină internă, medicină de familie, dar și specialiștilor din alte domenii ale medicinei.

**DESCRIEREA CIP A CAMEREI NAȚIONALE A CĂRȚII**

**Țurcan, Svetlana**

Colita ulcerosă / Svetlana Țurcan; Univ. de Stat de Medicină  
și Farmacie "Nicolae Testemițanu". – Ch. : Lexon-Prim, 2012  
(Tipogr. "Reclama"). – 192 p.

Bibliogr.: p. 168. – 200 ex.

ISBN 978-9975-4333-7-2.

# CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR .....	5
INTRODUCERE .....	7
1. EPIDEMIOLOGIA BOLILOR INFLAMATORII INTESTINALE.....	8
1.1. Particularitățile și dinamica datelor epidemiologice în diferite regiuni socio-geografice .....	8
1.2. Dimanica datelor epidemiologice în Republica Moldova .....	12
1.3. Datele demografice la pacienții cu boli inflamatorii intestinale .....	13
2. VIZIUNI MODERNE ASUPRA PATOGENIEI ȘI FACTORILOR DE RISC ÎN BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE .....	18
2.1. Ipoteze patogenetice actuale .....	18
2.2. Rolul factorului genetic în patogenia BII .....	19
2.3. Rolul sistemului imun în patogenia BII.....	21
2.4. Rolul microflorei intestinale în patogenia BII .....	27
2.5. Rolul factorilor de mediu în patogenia BII.....	30
3. TABLOUL CLINIC AL COLITEI ULCEROASE .....	38
4. EVOLUȚIA NATURALĂ A COLITEI ULCEROASE (date proprii) .....	48
4.1. Design-ul studului .....	48
4.2. Caracteristica grupului de studiu .....	52
4.3. Caracteristica debutului bolii.....	54
4.4. Caracteristica primului an de boală .....	60
4.5. Caracteristicile evoluției colitei ulceroase pe parcursul a 5 ani de monitorizare .....	66
4.6. Caracteristicile evoluției colitei ulceroase pe durata a 10 ani de monitorizare și mai mult .....	71
4.7. Legitățile dinamicii caracteristicilor clinice ale colitei ulceroase pentru 5, 10 ani de monitorizare și mai mult .....	77
4.8. Factorii de risc ai evoluției nefavorabile a CU .....	81
4.8.1. Factorii de risc ai evoluției frecvent recidivante.....	81
4.8.2. Factorii de risc ai evoluției progresive a CU .....	88

4.8.3. Factorii de risc ai apariției complicațiilor .....	95
4.8.4. Rolul infecției intestinale secundare la pacienți cu colită ulceroasă.....	102
4.9. Concluzii.....	107
<b>5. METODE CONTEMPORANE DE DIAGNOSTIC</b>	
<b>A COLITEI ULCEROASE .....</b>	<b>111</b>
5.1. Evaluarea tabloului macro- și microscopic .....	111
5.2. Evaluarea datelor de laborator .....	115
5.2.1. Rolul stresului oxidativ și sistemului antioxidant .....	117
5.2.2. Rolul metodelor imunologice și genetice.....	125
<b>6. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL .....</b>	<b>127</b>
<b>7. TRATAMENTUL STANDARD ȘI METODE NOI</b>	
<b>ÎN MANAGMENTUL COLITEI ULCEROASE .....</b>	<b>134</b>
7.1. Direcții terapeutice și clase de medicamente.....	134
7.1.1. Tratament patogenetic .....	134
7.1.2. Tratament antibacterian .....	141
7.1.3. Nutriție dietetică, enterală și parenterală.....	149
7.1.4. Tratament simptomatic.....	150
7.1.5. Tratament chirurgical .....	153
7.1.6. Metode alternative de tratament.....	154
7.2. Scheme de tratament pentru obținerea remisiunii .....	155
7.3. Scheme de tratament pentru menținerea remisiunii .....	157
7.4. Algoritmul de management al pacienților cu colită ulceroasă .....	165
<b>8. PROGNOZĂ ȘI PROFILAXIE .....</b>	<b>167</b>
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>168</b>

## LISTA ABREVIERILOR

- 5-ASA** acid 5-aminosalicilic
- AINS** antiinflamatoare nesteroidiene
- ASCA** anticorpi față de antigenele *Saccharomyces cerevisiae* (engl.: *anti-Saccharomyces cerevisiae antibody*)
- ATG** *autophagy-related gene*
- BC** boala Crohn
- BII** boli inflamatorii intestinale
- CARD** domeniul regulator de activare a caspazelor (engl.: *caspase activation regulatory domain*)
- CD4** limfocite-T helperi-inductori
- CD8** limfocite-T supresori-citotoxice
- CIC** complexe imune circulante
- CU** colită ulceroasă
- DAM** dialdehidă malonică
- ECCO** Organizația Europeană pentru Studierea Bolii Crohn și Colitei Ulceroase (engl.: *European Crohn's and Colitis Organization*)
- HLA** complex major de histocompatibilitate la om (engl.: *human leukocyte antigens*)
- IBD** bolile inflamatorii intestinale (engl.: *inflammatory bowel disease*)
- IgA** imunoglobulina A
- IgG** imunoglobulina G
- IgM** imunoglobulina M
- IL** interleuchină
- ILR** receptorul interleuchinei (engl.: *interleukin receptor*)
- NOD** domeniul de oligomerizare a nucleotidelor (engl.: *nucleotide oligomerisation domain*)
- pANCA** anticorpi anticitoplasmă perinucleară a neutrofilelor (engl.: *perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody*)
- PCR** reacția de polimerizare în lanț (engl.: *polymerase chain reaction*)



**POL** peroxidare lipidică

**SCR** Spitalul Clinic Republican

**sIgA** imunoglobulina A secretor

**SO** stres oxidativ

**SOD** superoxidismutază

**Th** limfocite T helperi

**TLR** receptori principali în transmiterea semnalului imunologic  
(engl: *toll-like receptors*)

**TNF** factor de necroză al tumorilor (engl: *tumor necrosis factor*)

**TNFSF** superfamilia TNF (engl: *tumor necrosis factor superfamily*)

**Ts** limfocite T supresori

## INTRODUCERE

Bolile inflamatorii intestinale, din care fac parte colita ulceroasă și boala Crohn, reprezintă una dintre cele mai dificile și complexe probleme ale gastroenterologiei moderne. În pofida interesului savanților față de studierea acestei patologii, până în prezent etiologia lor rămâne incertă, iar patogenia incomplet elucidată. Din perspectiva cunoștințelor actuale, BII aparțin grupului de afecțiuni cu mecanisme patogenetice preponderent autoimune, determinate genetic.

Din punct de vedere epidemiologic, BII sunt mai puțin răspândite comparativ cu alte maladii gastrointestinale, însă impactul lor medico-social este major, fiind determinat de evoluția severă, invalidizantă, de abordările și tacticile terapeutice imperfecte. Mai mult de atât, pe parcursul ultimelor decenii există tendința de răspândire a BII în diferite regiuni ale globului, inclusiv în Europa Centrală și de Est, experții prognozând pentru deceniile următoare o „epidemie” a BII în Europa de Est și în Asia.

BII sunt maladii cronice, iar manifestările clinice și particularitățile evoluției lor sunt foarte diverse. La majoritatea pacienților boala are o evoluție recidivantă, cu implicarea noilor zone de inflamație și dezvoltarea complicațiilor. Caracterul progresiv al bolii dictează necesitatea tratamentului în perioada activă a bolii și a tratamentului de menținere în perioada de remisiune. Această terapie are drept scop prevenirea recidivelor și profilaxia dezvoltării complicațiilor.

Cunoașterea imperfectă a etiologiei și patogenezei BII condiționează lipsa tratamentului etiologic și imperfecțiunea abordărilor patogenetice. Cu toate acestea, utilizarea progreselor recente în diagnosticul și tratamentul BII contribuie în majoritatea cazurilor nu numai la profilaxia recidivelor, dar și la prevenirea complicațiilor bolii, la menținerea duratei și calității bune a vieții pacienților.

# 1. EPIDEMIOLOGIA BOLILOR INFLAMATORII INTESTINALE

## 1.1. PARTICULARITĂȚILE ȘI DINAMICA DATELOR EPIDEMIOLOGICE ÎN DIFERITE REGIUNI SOCIO-GEOGRAFICE

Studiile răspândirii BII au căpătat amploare în anii 40-60 ai sec. XX prin cercetări epidemiologice în Europa și SUA. Studiile de pionerat nu cuprindeau arii mari de cercetare și se limitau inițial la contingente restrânse (locuitorii unei regiuni, persoane aparținând unui grup etnic) și erau imperfecte din punct de vedere metodologic, la acea etapă lipsind criteriile diagnostice unice. Ulterior, experiența acumulată și perfecționarea metodelor de diagnostic, în special, implementarea colonoscopiei în anii 70', au permis elaborarea abordărilor unice de studiere a răspândirii și a particularităților demografice ale BII. Astfel, în scopul aprecierii distribuției geografice a CU și BC în Europa a fost elaborat protocolul unic – *European Cooperative Study of Inflammatory Bowel Disease* – EC IBD, de care s-au condus 20 de centre europene [244]. Studiile populaționale standardizate au fost preluate și de alte centre ale Europei de Vest, iar din anul 2010 Organizația Europeană de Studiere a Bolii Crohn și a Colitei Ulceroase (*European Crohn's and Colitis Organization*) a inițiat un nou studiu internațional multicentric prospectiv, căruia s-au alăturat și statele Europei de Est, inclusiv Republica Moldova [40]. Standardizarea metodologiei cercetărilor epidemiologice a permis obținerea în ultimii 20 ani de rezultate informative și cu o veridicitate înaltă.

Distribuția geografică pe regiuni a BII, inclusiv a CU, este neuniformă pe întreg globul (tab. 1.1).

Incidența CU (numărul de cazuri noi de boală raportate la 100 mii populație) variază de la 0,4 până la 24,5 după datele diferitor autori. Prevalența CU (numărul total de cazuri de boală înregistrate, raportate la 100 mii populație), de asemenea, nu este omogenă în diferite regiuni oscilând de la 7 până la 248 în funcție de zona geografică. Deși se admite

Tabelul 1.1

**Incidența și prevalența CU în diferite regiuni ale lumii  
(cazuri / 100 mii populație)**

<b>Țara, regiunea</b>	<b>Autorii</b>	<b>Anii de cercetare</b>	<b>Prevalența</b>	<b>Incidența</b>
<b><i>Europa de Nord</i></b>				
Suedia, Orebro	Tysk <sup>[281]</sup>	1963-1987	234	13,1
Islanda	Shivanada <sup>[244]</sup>	1994		24,5
Islanda	Bjornsson <sup>[31]</sup>	1980-1989	122	11,7
Norvegia de Nord	Kildebo <sup>[144]</sup>	1983-1986		12,8
Norvegia, Oslo	Shivanada <sup>[244]</sup>	1994		15,6
Danemarca	Fonager <sup>[89]</sup>	1981-1992		13,2
Anglia de Nord	Rubin <sup>[218]</sup>	1996-1998	268	22,1
<b><i>SUA și Canada</i></b>				
SUA, Minnesota	Loftus <sup>[168]</sup>	1940-1993	229	8,3
SUA, California de Nord	Herrinton <sup>[117]</sup>	1996 - 2002	155,8	12,0
Canada, Manitoba	Bernstein <sup>[26]</sup>	1988-1989	170	14,3
<b><i>Europa Centrală și de Sud</i></b>				
Germania, Essen	Shivanada <sup>[244]</sup>	1994		4,1
Franța de Nord Vest	Colombel <sup>[52]</sup>	1989		3,0
Italia, Florența	Shivanada <sup>[244]</sup>	1994		8,7
Portugalia, Armadas	Shivanada <sup>[244]</sup>	1994		2,6
<b><i>Asia</i></b>				
Israel, Kibbutz	Niv <sup>[198]</sup>	1987-1997	167,2	5,04
Japonia	Morita <sup>[189]</sup>	1991	18,1	1,95
Coreea de Sud	Yang <sup>[298]</sup>	1986-2005	30,9	3,08
Hong Kong	Lok <sup>[170]</sup>	2006	7,0	0,4
India, Punjab	Sood <sup>[249]</sup>	1999-2000	44,3	6,02

faptul că există regiuni (Europa de Est, Asia), unde nivelul de depistare a BII și, respectiv, înregistrarea lor este inferioară gradului de depistare în statele Europei Occidentale și în America, aceasta nu explică diferențele atât de semnificative ale răspândirii BII în aceste zone. Neomogenitatea răspândirii BII pe harta lumii sugerează existența anumitor particularități în funcție de zona geografică. Astfel, indici maximali de prevalență prin CU au fost înregistrați în regiunile nordice: țările Scandinave, Canada,



America de Nord, cu un spor anual al bolii în aceste zone de 8,3-24,5 cazuri la 100 mii populație [31, 89, 144, 218, 244, 281].

Există și abateri de la această tendință. De exemplu Israelul, stat situat în regiunile de sud, dar cu o răspândire largă a CU, în special între reprezentanții grupului etnic Ashkenazi Jews [43]. Pe parcursul ultimelor decenii se observă tendința de stabilizare a indicilor de incidență și prevalență prin CU în zonele cu răspândire înaltă a BII, dar o creștere lentă și continuă a răspândirii BC [43, 149]. Cercetările mai vechi relatează un raport CU:BC de 8-10:1, iar în publicațiile mai recente acest raport este de 3,5-2:1 [28]. Astfel, Munkholm și coautorii relatează răspândirea în creștere a BC (de șase ori) în Danemarca (Copenhaga) în perioada anilor 1960-1987, concomitent cu situația relativ stabilă pentru CU [191]. În cercetările ulterioare se raportează scăderea tempourilor de creștere a incidenței BC și o creștere ușoară pentru CU [244].

În statele Europei Centrale și de Sud, indicii de incidență și de prevalență sunt mai mici. A fost raportată incidența de 2,6-8,7 [244, 288]. Pentru prima dată particularitățile zonale ale răspândirii mai largi a BII în regiunile nordice comparativ cu cele de sud au fost elucidate în anii 1986-1987 prin cercetări retrospective, analizând frecvența spitalizării bolnavilor cu CU și BC în diverse state ale SUA [248]. Atunci s-a observat o frecvență mai mare a spitalizărilor în statele de nord comparativ cu cele de sud. Existența gradientului nord-sudic a fost confirmată și de cercetarea prospectivă multicentrică europeană (EC IBD) [244], organizată în scopul elucidării principiilor neomogenității distribuției geografice a BII. Incidența CU și BC s-a dovedit a fi cu 40% și 80% mai mare în centrele de nord comparativ cu cele de sud. Factorii externi cu impact cercetați în acest studiu (condițiile climaterice, fumatul, nivelul, particularitățile de alimentație, consumul de contraceptive etc.) au fost absolut insuficienți pentru a explica acest gradient. Din anii 90 ai secolului XX se observă creșterea incidenței CU și BC în unele state ale Europei de Sud [268, 285], cu tendința de nivelare treptată a gradientului nord-sudic în Europa.

Cercetările epidemiologice în țările din estul Europei au demonstrat o răspândire mai joasă a BII comparativ cu Europa de Vest [98, 294]. Incidența CU în aceste regiuni este de 2,5-5 cazuri la 100 mii populație. Pentru a verifica ipoteza propusă de existență a gradientului vest-estic în distribuția BII, începând cu anul 2010 ECCO a organizat o nouă cerce-

tare internațională în baza protocoalelor standardizate de înregistrare a tuturor cazurilor noi de CU și BC în peste 25 centre ale Europei de Vest și de Est [40]. Primele rezultate ale acestui studiu vor fi publicate în anul 2013, însă datele preventive afișate pe site-ul [www.epicom-ecco.eu](http://www.epicom-ecco.eu), sunt de natură să confirme această ipoteză.

După datele unor autori, pe parcursul ultimilor 20 ani într-un șir de state ale Europei de Est (Ungaria, Croația) se atestă creșterea incidenței CU și BC [152, 246]. Goldiș A. și coautorii nu au confirmat această tendință pentru regiunile de vest ale României [102].

Incidențe minimale ale CU (0,3 – 3,5) și, în special a BC (0,05 – 1,2), se înregistrează în Asia de Sud-Est, Japonia, Africa, America Latină [170, 189, 249, 298]. Analiza dinamicii indicatorilor epidemiologici, efectuată în Japonia, Coreea și Hong Kong, a arătat tendința de creștere a frecvenței BII [261]. Incidența CU în aceste țări a crescut de la 0,4 până la 3,08 cazuri la 100 mii populație în perioada anilor 1991 – 2006.

Printre explicațiile creșterii răspândirii BII în statele de est ale Europei și în Asia este „vesternizarea” modului de viață. Această noțiune presupune modificarea stilului de viață, condiționată de accelerarea ritmurilor vieții, de avansarea industrializării, de schimbarea modului de alimentație (scăderea consumului de produse naturale și creșterea consumului de produse rafinate și modificate, proporția mare de carbohidrați și lipide ușor asimilabile în raport cu un consum insuficient de fibre vegetale). Toți acești factori, concomitent cu schimbările mediului ambiant, cu folosirea largă a preparatelor antibacteriene și altor remedii farmacoterapeutice, duc la devieri în sistemele organismului uman, în particular a microbiocenozei intestinale, condiții esențiale în dezvoltarea bolilor inflamatorii, inclusiv a BII. Un studiul recent a demonstrat faptul că migrația temporală în regiuni cu o răspândire înaltă a BII reprezintă un factor de risc pentru BII [16].

Importanța factorilor externi în declanșarea BII a fost confirmată prin studierea răspândirii acestora printre reprezentanții diferitor generații de migranți. Rezultatele obținute demonstrează tendința generală: în prima generație de migranți incidența CU și BC corespunde indicilor regiunii de baștină a reprezentanților, iar în dinamica generațiilor următoare se observă devierea indicilor până la cifrele caracteristice țării-gazdă [42]. Aceste tendințe de ordin epidemiologic au permis experților de a prognoza pentru deceniile următoare o „epidemie” a BII în Europa de Est și în Asia [28, 82, 244].

## 1.2. DIMANICA DATELOR EPIDEMIOLOGICE ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Incidența și prevalența BII în Republica Moldova a fost studiată pe baza datelor Centrului Național de Management în Sănătate al Ministerului Sănătății, care înregistrează indicii epidemiologici ai BII din anul 1998 (până în anul 1998 BII au fost incluse în bolile intestinale fără specificare nozologică).

Curba de incidență a CU și a BC în anii 1998-2008 are caracter relativ stabil cu devieri de la 2,9 până la 4,1 de cazuri noi de BII la 100000 de locuitori fără o tendință semnificativă de creștere (fig. 1.1.). Excepție constituie anul 2009, când a fost înregistrată incidența maximă – 4,6/100000 de locuitori, însă în anul 2011 indicile s-a micșorat până la 4,0/100000 de locuitori.

O situație analogică se observă și în caz de prevalență a BII: devieri moderate de la 16,9 până la 21,1/100000 de locuitori cu tendință de creștere în anii 2009 și 2010 – 25 și 24,4 la 100000 de locuitori corespunzător (fig. 1.2.).

Astfel, conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate, Republica Moldova face parte din regiunile cu o incidență și prevalență a BII relativ joase, comparabile cu indicii respectivi din alte țări din Europa de Est [276]. În perioada anilor 1998-2011 nu s-a înregistrat o creștere esențială a cazurilor noi și a răspândirii BII, ceea ce corespunde

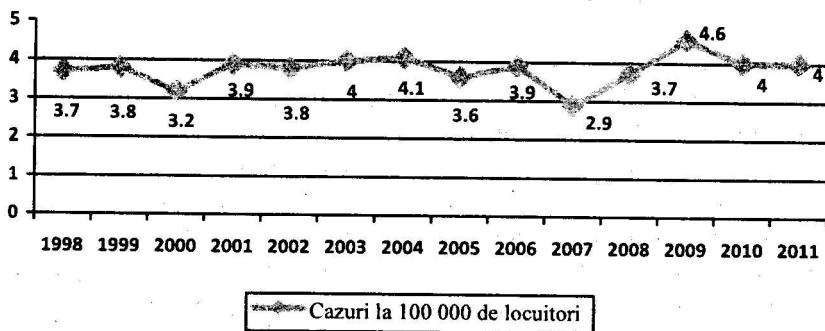
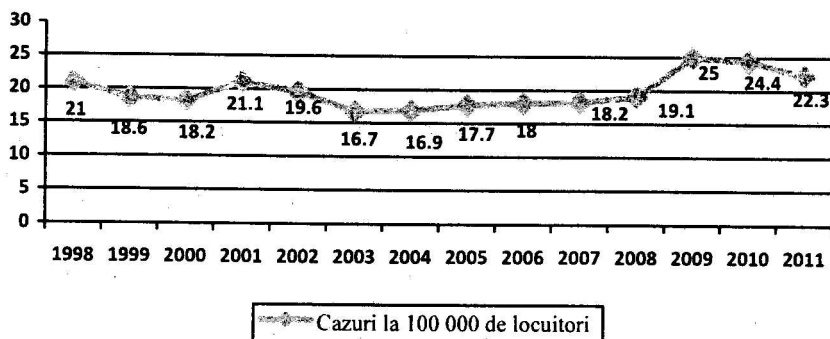


Fig. 1.1. Incidența BII în anii 1998-2010 conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova.



**Fig. 1.2. Prevalența BII în anii 1998-2010 conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova.**

situației în România [102]. Se presupune că creșterea semnificativă a BII atestată în unele țări din Europa Centrală și de Est este cauzată de „veterinizarea” modului de viață. Probabil, la moment fenomenul numit nu are o influență semnificativă în Republica Moldova.

### 1.3. DATELE DEMOGRAFICE LA PACIENȚII CU BOLI INFLAMATORII INTESTINALE

Debutul BII este posibil la orice vârstă: de la nou-născut (câteva săptămâni de la naștere) până la persoane trecute de 60-70 ani. Însă, cel mai frecvent sunt afectate persoanele tinere, cu vârsta cuprinsă între 20-40 ani, în acest interval de vârstă înregistrându-se 60% din cazurile de boală [13, 128]. Debutul bolii până la vârsta de 18-20 ani este asociat cu o evoluție mai agresivă a acesteia [103].

Incidențele CU, raportate în majoritatea cercetărilor epidemiologice, nu menționează existența diferențelor semnificative între bărbați și femei, cu toate că unii autori relatează o pondere mai mare a bărbaților în raport cu femeile la coeficientul b:f de 1,2-1,3 [128, 299]. Apartenența de sex nu influențează severitatea și caracterul evoluției bolii.

Se presupune că frecvența și evoluția bolii sunt influențate de nivelul socio-economic. Cercetările epidemiologice au arătat o incidență maxi-



mală a BII în țările cu un nivel înalt de dezvoltare economică, cu o cultură medicală și igienă avansate. În plus, CU și BC sunt mai frecvente în familiile mai favorabile din punct de vedere socio-economic, din localitățile urbane comparativ cu mediul rural, preponderent printre „lucrătorii de oficiu” comparativ cu cei antrenați în agricultură [82, 153].

Rezultatele cercetărilor epidemiologice sugerează existența diferențelor rasiale și etnice în răspândirea BII: cei mai predispuși la aceste afecțiuni sunt reprezentanții rasei caucaziene (europoide). Însă acest fapt poate fi explicat și de circumstanțe geografice și de condițiile socio-economice ale populației. Din punct de vedere al impactului factorului biologic (genetic determinat), rasa și apartenența etnică cedează ca importanță în dezvoltarea BII factorilor externi, inclusiv celor de ordin social și economic. Astfel, printre africani, BII se înregistrează foarte rar, iar afroamericanii din SUA sunt la fel de afectați ca și americanii de rasă caucaziană [248].

Pentru evaluarea particularităților demografice la pacienții din Republica Moldova au fost studiate 305 cazuri de BII depistate și incluse în studiul prospectiv în clinica de gastroenterologie a Spitalului Clinic Republican (SCR) din a. 1996 până în a. 2009. Includerea datelor retrospective (anamnestice de la debutul bolii) a permis efectuarea analizei din a. 1979.

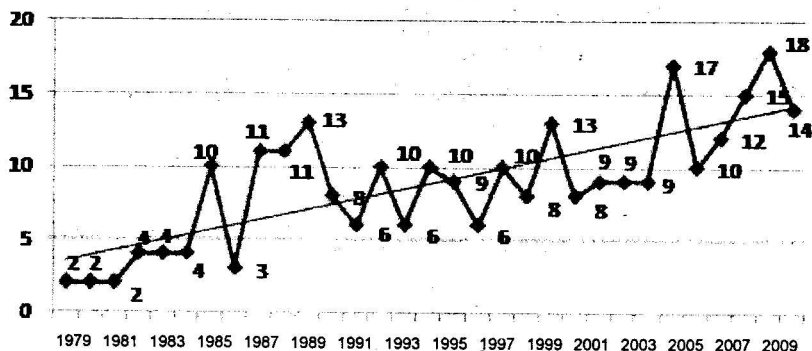
Analiza comparativă a datelor demografice a fost efectuată în 3 grupuri de pacienți: grupul I – bolnavi cu debutul bolii până în a. 1989 ( $n=74$ ); grupul II – bolnavi cu debutul bolii în anii 1990-1999 ( $n=86$ ) și grupul III – bolnavi cu debutul bolii în anii 2000-2009 ( $n=112$ ).

În perioada anilor 1979-2009 se observă o creștere progresivă a numărului de cazuri noi de CU diagnosticate în clinica de gastroenterologie a SCR: de la 3-4 cazuri în aa. 1979-1984 până la 14-18 în aa. 2007-2009 (fig. 1.3.).

Analiza comparativă a datelor în grupurile de studiu a demonstrat lipsa dinamicii esențiale în structura pacienților după sex și locul de trai (tab. 1.2).

În același timp, s-a înregistrat o creștere semnificativă a vârstei medii la debutul bolii de la  $34,14 \pm 14,02$  în aa. 1979-1989 până la  $39,14 \pm 14,02$  în aa. 1990-1999 ( $p = 0,018$ ) și  $41,48 \pm 13,72$  – în aa. 2000-2009 ( $p = 0,000$ ) (tab. 1.3).

### Numărul de cazuri noi de CU



**Fig. 1.3. Numărul de cazuri noi de CU diagnosticate în clinica de gastroenterologie a SCR în aa. 1979-2009.**

Tabelul 1.2

## Dinamica datelor demografice

Caracteristicile	Data debutului			p <sup>1</sup> I/II	p <sup>1</sup> I/III	p <sup>1</sup> II/III
	≤ 1989 n=74	1990 – 1999 n=86	2000 – 2009 n=112			
	Grupul I	Grupul II	Grupul III			
Sexul:						
masculin	31 (41,9%)	35 (40,7%)	58 (51,8%)	>0,05	>0,05	>0,05
feminin	43 (58,1%)	51 (59,3%)	54 (48,2%)	>0,05	>0,05	>0,05
Populația:						
urbană	35 (47,3%)	48 (55,8%)	61 (54,5%)	>0,05	>0,05	>0,05
rurală	39 (52,7%)	38 (44,2%)	51 (45,5%)	>0,05	>0,05	>0,05

<sup>1</sup> - criteriul  $\chi^2$

Tabelul 1.3

## Dinamica vârstei pacienților la debutul bolii

Vârsta la debutul CU	Numărul pacienților			P I/II	P I/III	P II/III
	Grupul I n=74	Grupul II n=86	Grupul III n=112			
≤ 10	0	0	0	< 0,05 <sup>1</sup>	< 0,01 <sup>1</sup>	< 0,05 <sup>1</sup>
11 – 20	9 (12,2%)	2 (2,3%)	9 (8,0%)			
21 – 30	22 (29,7%)	18 (20,9%)	17 (15,2%)			
31 – 40	21 (28,3%)	30 (34,9%)	25 (22,3%)			
41 – 50	10 (13,5%)	18 (20,9%)	34 (30,4%)			
51 – 60	7 (9,5%)	15 (17,5%)	16 (14,3%)			
≥ 61	5 (6,8%)	3 (3,5%)	11 (9,8%)			
Vârsta medie	34,14±14,02	39,14±12,43	41,48±13,72	< 0,05 <sup>2</sup>	< 0,001 <sup>2</sup>	> 0,05 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> - criteriul  $\chi^2$ ; <sup>2</sup> - criteriul Student

Distribuirea pacienților în funcție de vârsta la debutul bolii și devierea medianei indicelui dat spre vârsta mai mare sunt prezentate ilustrativ în figura 1.4.

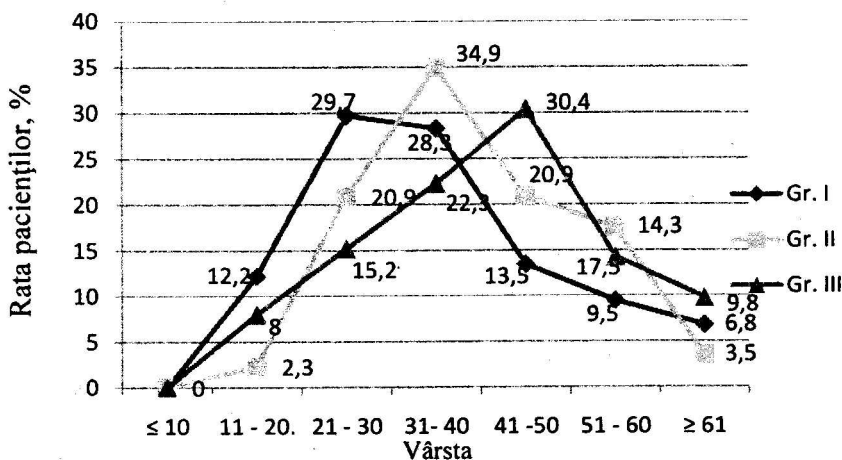


Fig. 1.4. Dinamica repartizării pacienților în funcție de vârsta la debutul bolii în ultimele 3 decenii.

**Concluzii.** Conform datelor Centrului Național de Management în Sănătate se observă o creștere esențială a cazurilor noi și a răspândirii BII în Republica Moldova în perioada anilor 1998-2008. Din cauza lipsei datelor despre incidența și prevalența BII până în a. 1998 nu este posibilă analiza dinamicii pe parcursul unei perioade mai îndelungate. Analiza datelor din cohorta studiată arată o creștere progresivă a numărului de cazuri noi de CU diagnosticate în clinica de gastroenterologie a SCR pe parcursul ultimelor trei decenii de la 3-4 până la 14-18. Întrucât Spitalul Clinic Republican reprezintă o instituție medicală terțială, dinamica indicatorilor în acest spital reflectă dinamica situației în țară și permite a concluziona cu o probabilitate înaltă că creșterea răspândirii CU a avut loc în Moldova în perioada aa. 70-90, cu o stabilizare relativă a situației în ultimul deceniu [274].

Raportul pacienților în funcție de sex (1/1 cu tendință de predominare minimă a sexului feminin în CU) și locul de trai (tendință de predominare a populației urbane) în cohorta studiată corespunde datelor altor autori [128, 299].

Prezintă interes devierea în ultimele trei decenii a vârstei la debutul bolii spre vârsta mai mare. Majoritatea pacienților cu debutul bolii până în a. 1989 au avut vârsta de 21-30 de ani (29,7%) și 31-40 de ani (28,3%), ceea ce corespunde datelor din țările cu o răspândire joasă a BII [261]. În grupul III (pacienții cu debutul bolii în aa. 2000-2009), incidența bolii a fost mai înaltă în grupa de vârstă de 41-50 de ani (30,4%) și de 31-40 (22,3%), ceea ce este caracteristic pentru regiunile cu răspândirea înaltă a BII [250].

712788

Universitatea de Stat de  
Medicină și Farmacie  
«Nicolae Testemițanu»

Biblioteca Științifică Medicală



## 2. VIZIUNI MODERNE ASUPRA PATOGENIEI ȘI FACTORILOR DE RISC ÎN BOLILE INFLAMATORII INTESTINALE

### 2.1. IPOTEZE PATOGENETICE ACTUALE

Până în prezent etiologia CU rămâne necunoscută, iar patogenia este incomplet elucidată. Inițial a fost minuțios studiată **ipoteza infecțioasă** a BII. În calitate de agenți etiologici potențiali au fost analizate mai multe specii de microorganisme (printre care: *Mycobacterium paratuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia trachomatis*, *Cytomegalovirus*, paramicovirusuri etc). Însă cercetările au demonstrat neimplicarea multora dintre ele în declanșarea BII [154]. Ulterior a fost propusă **ipoteza imunologică** în patogenia BII, care presupune un răspuns imun eronat orientat împotriva florei intestinale condiționat-patogene și/sau antigenii alimentari. Cercetările efectuate asupra influenței alergenilor alimentari (lapte, ouă etc.) în BII nu a demonstrat interacțiuni veridice. Mai promițătoare au fost studiile microflorei intestinale, rolul patogenetic al căreia este prezentat în compartimentul 2.4

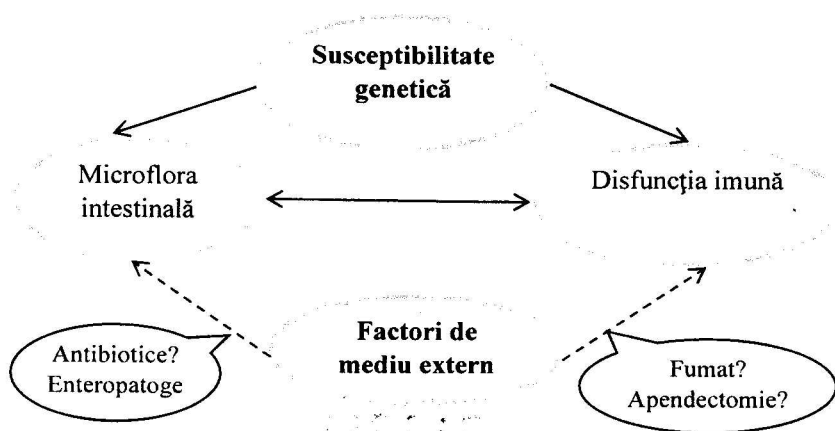


Fig. 2.1. Ipoteza bifactorială în patogeneza BII ("two-hit" hypothesis) [141].

În paralel a fost elaborată *ipoteza genetică* în patogeniza BII, susținută de existența diferențelor etnice și rasiale, „acumulărilor” familiale de boală, concordanțelor relativ înalte printre gemeni. Lipsa concordanței absolute (100%) în această patologie printre gemenii monoziгоți sugerează implicarea și altor factori, decât cei genetici. Astfel, BII sunt afecțiuni cu determinare poligenică, caracterizate prin implicarea câtorva gene și influențate de factorii mediului ambiant [304]. Mecanismele posibile de interacțiune între aceste două grupuri de factori au stat la baza ipotezei patogenetice actuale a BII, definită ca *ipoteza bifactorială (genetică și de ambianță)* (a two-hit hypothesis) (fig. 2.1). Această ipoteză se rezumă la influența factorilor externi asupra persoanelor cu susceptibilitate genetică prin interacțiunea cu sistemul imun și flora intestinală [88, 141].

## 2.2. ROLUL FACTORULUI GENETIC ÎN PATOGENEZA BII

Dovezi care confirmă implicarea factorilor genetici în patogeniza BII au fost obținute prin metode clinico-genealogice încă în anii 60' ai sec. XX: cazurile de boală familială [145] și descrierea concordanței gemenilor mono- și dizigoți [22, 136, 233], ponderea diferită a bolnavilor cu BII în diferite grupuri etnice și populaționale.

La determinarea rolului factorului genetic în BII au contribuit utilizarea metodelor geneticii biochimice și a metodei de adeziune a genelor. Astfel a devenit posibilă identificarea localizării genei pe un anumit cromozom, separarea și clonarea ei, studierea polimorfismului acesteia. Publicațiile lui Hugot J.P. cu coautorii (1996) au oferit primele date despre existența locusului susceptibilității la BC, situat pe cromozomul 16, denumit IBD1 [126]. După 5 ani a fost descoperită gena NOD2 [125, 201]. Mai târziu nomenclatura genei NOD2 a fost înlocuită cu CARD15 (termenul CARD (*Caspase Recruitment Domain*) se descifrează: domeniul reglator al activării caspazelor). Caspazele reprezintă un grup de enzime participante la apoptoză. Literatura modernă folosește ambele abreviaturi, deseori combinate: NOD2/CARD15. Gena NOD2/CARD15 este responsabilă de activarea factorului nuclear care reglează expresia majorității citochinelor proinflamatorii și răspunsul la polizaharidul bacterian.

Astfel, această genă este o componentă indispensabilă a proceselor de reglare a răspunsului imun și a permeabilității barierei intestinale [141].

Progresele ulterioare în studierea mecanismelor genetice în BII au fost favorizate de crearea sistemului coordonator unic de studiere a genomului uman – *Genome-Wide Association* (GWA) [77]. Rezultatele cercetărilor efectuate în diferite țări au confirmat legăturile dintre susceptibilitatea genetică la BC și gena NOD2/ CARD15 [37, 127]. Unii cercetători susțin că această genă este responsabilă doar de unele forme ale BC în anumite grupuri populaționale și nu este caracteristică cazurilor sporadice de BII [48, 80].

După descoperirea locusului IBD1, Satsangi J. și coautorii au identificat încă un locus de susceptibilitate la BII, situat pe brațul lung al cromozomului 12, numit IBD2, și locusuri pe cromozomii 3 și 7 [231]. Ulterior a fost demonstrată legătura BII cu genele complexului principal de histocompatibilitate, localizate pe brațul scurt al cromozomului 6. Mai mulți cercetători relatează un grad înalt de polimorfism genic al complexului principal de histocompatibilitate în această patologie vizând diverse grupuri etnice și populaționale. Astfel, la locuitorii Italiei s-au determinat markeri genetici ai CU HLA19 și DR2 [208], Finlandei – DR1, DR6, Cw7 [160], Japoniei - DR4, Drw6 [181], Indiei – A19 și Cw6 [107], Rusiei – B13, Cw4 [302].

Aplicarea în ultimii ani a ADN-genotipării prin metoda de polimerizare în lanț a permis efectuarea unor cercetări mai performante ale markerilor genetici ai BII, cu descoperirea de noi gene alele. În prezent sunt cunoscute mai mult de 1000 alele ale sistemului HLA, comparativ cu 150 în anul 1991, ceea ce confirmă individualitatea genetică a fiecărei persoane. Printre acestea există și alele cu un grad înalt de asociere BII [76]. Cunoștințele actuale în acest domeniu sugerează că genele HLA determină nu doar susceptibilitatea la BII, dar, posibil, și caracterul evolutiv al bolii [157, 290]. Însă, ca aplicabilitate clinică, determinarea markerilor HLA nu se folosește pe larg în scopuri diagnostice sau de prognozare a evoluției bolii din cauza sensibilității și specificității joase [45].

Consolidarea internațională a cercetărilor genetice (GWA) și aplicarea noilor metode de genotipare au dus la acumularea unui volum mare de date referitor la asocierea polimorfismului diferitor gene și a susceptibilității generale către BII sau către anumite forme clinice de CU și/sau BC

[156]. Astfel a fost stabilită legătura dintre CU și polimorfismul următoarelor gene: IL-10, IL-23R, IL12b(p40) – responsabile de răspunsul imun; JAK2 – de transmiterea semnalelor în sistemul imun; STAT2 – de factorul de transcripție; TNFSF15, TNFRSF6B – de răspunsul imun și apoptoză; ATG16L1 – de autofagie, PSMG1, MUC19 – de componentele proteică și mucoasă ale intestinului ș. a. [1, 6, 87, 101, 165, 199].

De asemenea, au fost identificați un șir de factori ce confirmă implicarea mecanismelor genetice în patogeniza BII. Cunoștințele actuale referitor la polimorfismul genetic în BII sugerează existența câtorva forme de boală (posibil unități nozologice distincte), dependente de diverse locusuri genetice [91, 291]. În pofida progreselor științifice, genetica BII încă nu este pe deplin elucidată. În prezent continuă cercetările de depistare a noi gene cu rol în determinarea susceptibilității sau caracterului evolutiv al BII. Gene-candidați pentru BII sunt cele ce codifică imunitatea înăscută (TLR2, TLR3, TOLLIP, MUC3A – în total se studiază mai mult de 20 gene), autofagia (IRGM), apoptoza (TNFSF15, TL1A), răspunsul imun asociat Th1 și Th17 (IL-23R, IL12B) ș. a [41, 87, 136, 262, 297].

Cercetările farmacogenetice în acest domeniu sunt de perspectivă, iar rezultatele promițătoare. Astfel, rezultatele unor cercetări în BII arată că particularitățile metabolismului medicamentelor și, deci, eficacitatea lor sunt determinate genetic [235]. A fost stabilită asocierea între gradul înalt de expresie a genei MDR1 (gena de rezistență la diverse medicamente; eng.: *multidrug resistance*) și formele refractare ale BII [236], între polimorfismul anumitor gene și rezistența la tratamentul cu steroizi etc. [165]. Cercetările genetice oferă perspective în elucidarea patogenizei BII și sunt promițătoare sub aspectul prognozării evoluției bolii și alegerii tacticii terapeutice [183, 309].

### 2.3. ROLUL SISTEMULUI IMUN ÎN PATOGENIA BII

Materialul științific acumulat până în prezent confirmă rolul patogenetic al tulburărilor în activitatea sistemului imun, atât de imunitate naturală, cât și adaptativă, în apariția și evoluția BII [32]. Mecanismele imunopatologice ale BII sunt prezentate schematic pe fig. 2.2.

Cercetările de pionerat în această direcție au fost efectuate în anii 60-80 ai sec. XX și au demonstrat că fenomenele imunologice din BII sunt reacțiile de hipersensibilitate [311]. Astfel, în CU și BC se produc următoarele fenomene:

- crește concentrația în sânge a componentelor complementului C3, C4 și a produselor de degradare a acestora, fapt ce confirmă activarea sistemului complementului;
- crește esențial numărul de celule ce conțin IgG până la proporția de 50% din toate celulele ce conțin imunoglobuline (în normă majoritatea celulelor intestinale imunocompetente conțin IgA în proporție de 80-90%);
- scade secreția sIgA, concentrația sIgA pe suprafața mucoasei intestinale afectate se reduce de 1,5-4 ori;
- crește concentrația CIC, responsabile de manifestările extraintestinale în BII și în alte patologii autoimune;

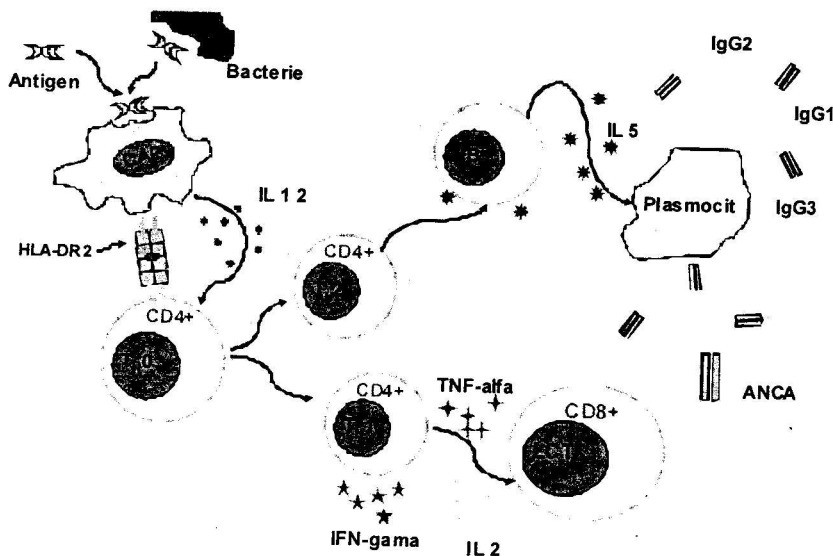


Fig. 2.2. Imunopatologia BII (CAP – celule antigen prezentatoare; TH0 – limfocit-T helper 0; B – limfocit-B; IL – interleuchine; Ig – imunoglobuline; LCT – limfocit citotoxic; TNF – factor de necroză a tumorii; IFN – interferon; ANCA – anticorpi antineutrofili citoplasmatici)

- sporește de circa 3 ori cantitatea absolută a limfocitelor în mucoasa porțiunilor afectate ale intestinului;
- se mărește numărul CD4 și CD8, dar fără un dezechilibru important între subpopulațiile de limfocite-T [307].

În Clinica Gastroenterologie a SCR au fost studiați indicatorii generali ai sistemului imun (limfocitele-T și B, indicele imunoreglator, IgA, IgM, IgG, CIC) în 174 de cazuri de BII (148 – CU și 26 – BC). În majoritatea cazurilor de BII a fost depistată schimbarea indicilor de imunitate: cel puțin un indice anormal a fost înregistrat în 100% de cazuri. Dezechilibrul imunologic cel mai frecvent înregistrat la pacienți cu BII active (74,6%) a fost depresia imunității celulare și activarea imunității umorale. Nivelul de CIC a fost majorat în 64,4% de cazuri de BII active, iar nivelul mediu de CIC ( $129,9 \pm 49,2$ ) a fost semnificativ mai mare în comparație cu grupul de control ( $69,7 \pm 27,4$ ,  $p < 0,01$ ). Însă în studiul nostru ***nu a fost demonstrată prezența corelației între indicatorii sistemului imun și gradul de activitate al BII***: coeficienții de corelație Pearson între datele imunologice și indicatorii de activitate ai BII au fost  $< 0,3$ ,  $p > 0,05$ . De asemenea nu a fost demonstrată prezența corelației între indicii imunologici caracteristici proceselor autoimune (indicele imunoreglator, CIC) și frecvența și gradul de activitate al manifestărilor sistemice în BII. Probabil, specificitatea și sensibilitatea testelor imunologice generale este joasă și nu poate servi drept criteriu pentru diagnostic sau aprecierea gradului de severitate al BII.

La modul indirect, unele date clinice, morfologice și imunologice sugerează natura autoimună a BII și au contribuit la studierea impactului posibil al anumitor antigene și anticorpi. Cei mai importanți anticorpi sunt:

- autoanticorpii pANCA – anticorpi față de zona perinucleară a neutrofilelor care se decelează la 50-90% bolnavi cu CU și la 5-20% bolnavi cu BC [210];
- anticorpii ASCA – anticorpi față de antigenii (oligomanozidul membranelor) *Saccharomyces cerevisiae*, mai caracteristic BC; decelat la 50-90% bolnavi cu BC și la 10% în CU [210];
- anticorpi față de componentele bacteriene: porina membranei externe a *E. coli* – *Omp C* (*outer membrane porin C*) și față de antigenul *Pseudomonas fluorescens* – I2 [176];

- un grup nou – anticorpi față de glicanii peretelui bacterian: ACCA (anti-chitobioside carbohydrate antibodies), ALCA (anti-laminaribioside carbohydrate antibodies), AMCA (anti-mannobioside carbohydrate antibodies) [4].

Am studiat autoanticorpii pANCA prin analiză imunologică enzimatică imunometrică pentru determinarea cantitativă a anticorpilor IgG față de mieloperoxidază (anti-MPO ANCA, Orgentec Diagnostika, Germany) la 47 de pacienți cu CU. Autoanticorpii pANCA au fost pozitivi la 22 de bolnavi (46,8%). Însă în studiul nostru ***nu a fost demonstrată prezența corelației între titrul pANCA și gradul de activitate al CU, răspândirea procesului inflamator în colon și prezența, caracterul și gradul de severitate al manifestărilor extraintestinale.*** În majoritatea lucrărilor, de asemenea lipsește informația despre legătura între pANCA și activitatea, răspândirea și particularitățile evolutive ale procesului inflamator [4, 32]. Acest fapt sugerează lipsa implicării directe a pANCA în procesul patologic colonic, iar producția lor, posibil, este consecința tulburărilor în mecanismele primare de imunoreglare, asociate cu CU.

Determinarea concomitentă a pANCA și ASCA contribuie la diferențierea CU și BC: fenotipul pANCA+/ASCA- este de 19 ori mai frecvent în caz de CU, iar fenotipul pANCA-/ASCA+ are o frecvență mai mare (de 16 ori) la bolnavii cu BC [210, 239].

Există relații care sugerează existența legăturilor între unele tipuri de anticorpi și formele evolutive ale BII. Astfel, s-au determinat niveluri crescute de pANCA în colitele pe stânga rezistente la tratamentul cu steroizi [73]; prezența ASCA este caracteristică variantelor evolutive stenoizante și penetrante ale BC [284]; creșterea nivelului de Omp C și I2 a fost asociată cu evoluția severă a CU și cu necesitatea efectuării colonectomiei [176].

Clasele noi de anticorpi – ACCA, ALCA și AMCA – au demonstrat sensibilitate și specificitate înalte pentru BC (respectiv 77,4% și 90,6%) și necesită cercetări ulterioare care ar permite utilizarea acestora în scopul performanței diagnostice în stadiile precoce ale BII [4, 73].

O direcție nouă și de perspectivă a cercetărilor imunologice din cadrul BII este studierea mecanismelor de interacțiune locală a celulelor imunocompetente, realizată prin intermediul citochinelor. Spectrul de acțiune al citochinelor este larg, dar din punct de vedere al efectelor

asupra inflamației, tradițional, acestea se divizează în citochine proinflamatorii (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF, IF- $\gamma$  etc.) și antiinflamatorii (IL-4, IL-10, IL-13, factorul de creștere transformator TGF- $\beta$ , antagoniștii receptorilor IL-1 etc.) [306]. Multitudinea și varietatea efectelor biologice cu caracter agonist și antagonist ale citochinelor pot fi exemplificate prin acțiunea IL-1. IL-1, produsă de macrofage și monocite ca răspuns la acțiunea factorilor toxici și infecțioși, inițiază mecanismele și fenomenele inflamației: chemotaxis leucocitar, sinteza proteinelor de fază acută și a altor mediatori ai inflamației, proliferare fibroblastică, febră, leucocitoză, producerea altor citochine. În CU activă au fost deceleate creșteri importante ale IL-1 în mucoasa intestinului gros până la valori de 15-25 ori superioare cu cele din grupul de control și cu bolnavii în faza de remisie a bolii [99].

Rezultate similare au fost obținute și în cercetarea efectelor altor citochine proinflamatorii [86, 97, 122]. Cel mai bine studiat este rolul TNF- $\alpha$  în BII. TNF- $\alpha$  este produs de monocite, macrofage, limfocite, neutrofile și alte celule. La fel ca și IL-1, TNF- $\alpha$  posedă un spectru larg de acțiuni biologice, componente ale răspunsului imun și ale inflamației: stimulează chemotaxisul granulocitelor și monocitelor spre focarul inflamator, stimulează fagocitoza, reacțiile de citotoxicitate, producerea altor citochine proinflamatorii, activarea – limfocitelor-T și -B etc. În CU și BC se decelează creșteri importante ale concentrației de TNF- $\alpha$  în sânge și în lichidul culturilor de celule ale stratului mucos colonic [104]. Prin introducerea anticorpilor neutralizanți a fost demonstrat rolul-cheie al TNF- $\alpha$  în dezvoltarea inflamației și destrucției în BII. Introducerea anticorpilor neutralizanți ai efectelor TNF- $\alpha$  a depășit limitele cercetărilor experimentale și de mai mult de un deceniu este o intervenție terapeutică utilizată în medicina practică. Infliximab, care conține anticorpi monoclonali împotriva TNF- $\alpha$ , este unul dintre remediile cele mai eficiente de tratament al formelor severe de CU și BC.

Dintre citochinele antiinflamatorii, cea mai studiată în contextul BII este IL-10. Această citochină inhibă secreția IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  de către monocitele sanguine și limfocitele mucoasei intestinale la bolnavii cu BII [11]. Însă, efectul pozitiv al IL-10 în colitele experimentale nu a fost confirmat prin cercetări clinice: IL-10 umană recombinată nu a demonstrat eficacitate veridică la bolnavii cu BII și nu a fost recomandată în practica



medicală. Cu toate acestea, dezechilibrul între citochinele pro- și antiinflamatorii în CU și BC este un fapt confirmat [10, 93].

De la începutul anilor 90' ai sec. XX, se consideră că procesele de reglare a imunității celulare și umorale sunt în legătură cu funcția subpopulației CD4+ de limfocite-T (celule T-helperi: Th1 și Th2), care se deosebesc prin profilul de citochine produse. Celulele Th1 sunt secretoare de IF- $\gamma$  și TNF- $\alpha$ , iar celulele Th2 – de IL-4, IL-5, IL-6 și IL-10. Celulele Th1 și Th2 se află în interacțiuni cu relații antagoniste – citochinele stimulează funcțiile proprii subpopulații și inhibă funcțiile subpopulației opozite [312]. Cu toate că până în prezent nu sunt clarificate pe deplin interacțiunile verigilor Th1 și Th2 ale imunității în BII, totuși, opinia generală este că în CU prevalează activitatea componentei Th2 a imunității, iar în BC – a componentei Th1 [147, 194]. Însă există și abateri de la schema generală [300]. Modificările survenite în profilul citochinelor pot avea valoare interpretativă în contextul variantelor clinico-morfologice de evoluție a CU și BC.

În sec. XXI crește interesul savanților pentru studierea imunității în-născute și a mecanismelor implicate în procesele de reglare a acesteia. Au fost studiate genele codificante ale susceptibilității către BII, în special a genei NOD2. După câțiva ani de la descoperirea acestei gene s-au obținut dovezi că aceasta este responsabilă și de codificarea activității și caracterul imunității în-născute. Ulterior au mai fost descoperite gene responsabile de răspunsul imun în-născut (TLR2, TLR3, TOLLIP, MUC3A, în total se studiază mai mult de 20 gene), în particular, cele care codifică activitatea celulelor natural killer (NK), toleranța către unele antigene (inclusiv către antigenele florei intestinale) etc. S-a relatat despre legătura dintre aceste gene și susceptibilitatea la BII [140, 141].

În aria de interes științific al cercetătorilor preocupați de imunologia și patogeniza BII apare o direcție nouă – studierea autofagocitozei. Autofagocitoza este definită ca proces apărut în cursul evoluției care asigură autoepurarea mediului intracelular în celulele eucariote [64]. Anumite sectoare din citoplasma celulelor și chiar organite întregi sau lezate (ex. mitocondrii) sunt captate de membrana izolatorie (fagoforeză) și digerate în autofagozomi cu participarea organitelor litice specializate, denumite autolizozomi. Autofagocitoza este un proces indispensabil al spectrului larg de procese imunologice:

- eliminarea directă a microorganismelor intracelulare [163];
- transmiterea semnalului prin intermediul receptorilor TLR esențiali în recunoașterea antigenelor și transmiterea semnalului (eng.: *tool-like receptors* – receptori asemănători cu clopotul) [230];
- control al proliferării, diferențierii și duratei de viață a limfocitelor-T și B [209];
- interacțiunea reciprocă a compartimentelor Th1 și Th2 ale imunității [115];
- activitatea și caracterul reactivității imune înnăscute [64].

Importanța particularităților autofagocitozei în patogeniza BII este menționată în cercetările recente [214]. Au fost identificate genele ce codifică autofagocitoza (ATG16L1, IRGM) și s-a demonstrat existența susceptibilității la BC în asociere cu expresia specială a acestor gene [205]. Studiarea mecanismelor reglatoare ale imunității înnăscute și autofagocitozei este încă la etapa inițială și necesită cercetări în continuare în scopul clarificării rolului acestor procese în patogeniza BII.

**Concluzii.** BII se caracterizează prin stimularea importantă a sistemelor imunității naturale și adaptive, dar și a mecanismelor rezistenței nespecifice. Cu toate că aspectele imunologice ale BII, la fel ca și cele genetice, sunt elucidate doar parțial, este cert faptul că studierea în complex a fenomenelor imunologice în CU și BC va favoriza înțelegerea mai bună a mecanismelor patogenetice și va contribui la elaborarea metodelor eficiente de tratament al acestor afecțiuni.

## 2.4. ROLUL MICROFLOREI INTESTINALE ÎN PATOGENIA BII

Încă la etapele inițiale de studiere a BII interesul savanților era orientat spre studierea florei intestinale. Primele cercetări aveau ca scop identificarea microorganismelor cu rol de agent etiologic, însă un astfel de agent cauzal nu a fost găsit [153]. Pe parcursul ultimului deceniu căutările se reorientează în direcția studierii microorganismelor intestinale nepatogene obligatorii și tranzitorii. În prezent există dovezi ale rolului patogenetic primordial al florei intestinale normale în BII [154]. Dovezile existente derivă din următoarele fenomene:

- bolnavii cu forme active de BII prezintă disbacterioză intestinală [308];
- tratamentul cu antibiotice este eficient în BC și în unele forme de CU [69];
- administrarea probioticelor ameliorează evoluția CU și poate fi aplicată ca monoterapie în menținerea remisiunii [195, 283];
- există corelații directe între gradul disbacteriozei și severitatea afecțiunilor [256];
- asocierea BII cu mutațiile genelor responsabile de percepția antigenelor bacteriene (ex. NOD2/CARD15, TLR4 și CD14) [154].

Inițial particularitățile florei intestinale la bolnavii cu BII se puneau în evidență folosind metoda de coprocultură. Cu toate că astăzi este dovedit că componența microorganismelor în masele fecale nu corespunde celei lumenale și mai ales componenței parietale, totuși, aceste lucrări nu pot fi neglijate. Valoarea lor științifică este determinată de faptul că depistarea disbacteriozei prin coprocultură corelează cu obiectivizarea acesteia prin metode mai exacte. Generalizând rezultatele cercetărilor disbacteriozei intestinale în BII, decelate prin examenul bacteriologic al maselor fecale, putem face următoarele concluzii:

- se micșorează semnificativ cantitatea populațiilor de bacterii rezidente: bifidobacterii, lactobacterii, clostridii, enterococi;
- la majoritatea bolnavilor se depistează cantități sporite de specii condiționat-patogene, reprezentate de diverse enterobacterii, inclusiv hemolitice, proteus, coci hemolitici;
- este posibilă persistența microorganismelor patogene, inclusiv *Clostridium difficile*, *Campilobacter*, *Yersinia enterocolitica*, tulpini enterotoxigene de *E.coli* etc. [197, 305, 308].

Noile metode de diagnostic au permis depistarea la bolnavii cu BII a dereglărilor în flora intestinală luminală și parietală. Printre acestea se numără: cromato-massspectrometria, hibridizarea fluorescență *in situ*, *dot-blot* analiza (hibridizarea macromoleculelor la difuziunea prin feneestre punctiforme în matrice) și, cea mai nouă, clonarea genelor microorganismelor prin reacția de polimerizare în lanț [259]. Swidsinski și coautorii [256], folosind metode histochimice performante, au demonstrat că la bolnavii cu BII scade semnificativ numărul de specii bacteriene (în special din contul diversității florei obligatorii) în paralel cu crește-

rea concentrației de microorganisme condiționat-patogene, comparativ cu persoanele sănătoase. De asemenea, a fost determinată o corelație directă între concentrația bacteriilor parietale și severitatea maladiei. Cercetătorii au demonstrat prin analiza moleculară că în remisiunea CU se păstrează o instabilitate de componență cu insuficiență a diversității microorganismelor [180]. Concomitent, prin metode de clonare genică, a fost confirmată scăderea în BII a concentrației de bacterii considerate floră intestinală obligatorie „bună”, de exemplu, scăderea importantă a concentrației de *Bifidobacteria* [258] și predominarea *E. coli* sau *Bacteroides* [58, 241].

Rolul primordial al microorganismelor intestinale în dezvoltarea BII a fost demonstrat experimental. În majoritatea modelelor experimentale, indiferent de acțiunea patogenă adecvată, a lipsit inflamația intestinală cronică, dacă animalul s-a aflat în condiții sterile. Suplimentarea ambianței acestor animale cu floră normală a dus în termeni scurți la dezvoltarea colitei. Astfel a apărut paradigma „nu-s bacterii – nu-i colită” [260]. Se presupune că anumite antigene ale florei intestinale sunt triggerii cascadei de reacții imunologice care finalizează la indivizii cu susceptibilitate genetică prin colită. Însă antigenele-triggeri, chiar dacă existentă, încă nu au fost identificate.

Efectul terapeutic al probioticelor asupra evoluției BII este un argument în favoarea rolului patogenetic al disbiozei în aceste afecțiuni. Prin trialuri clinice controlate au fost demonstrate efecte terapeutice favorabile în CU în faza de acutizare cu grad ușor și moderat al severității procesului și în menținerea remisiunii prin administrarea amestecului de probiotice VSL#3, care conține 4 tulpini de *Lactobacillus* (*L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. delbrueckii*), 3 tulpini de *Bifidobacterium* (*B. infantis*, *B. longum*, *B. breve*) și o tulpină de *Streptococcus salivarius* [172]. Mecanismul de acțiune al probioticelor este condiționat de: inhibiția microorganismelor patogene și condiționat-patogene (prin producția de substanțe bactericide și/sau prin mecanisme de concurență); modelarea răspunsului imun și fortificarea funcției de barieră a mucoasei intestinale [195, 283]. Elucidarea mecanismelor de acțiune a probioticelor asupra sistemului imun și inflamației necesită cercetări aprofundate care vor permite elaborarea de noi metode eficiente de tratament al BII, dar și al altor boli inflamatorii cronice.

Este cunoscut rolul protectiv în dezvoltarea BII nu doar al florei intestinale obligatorii, dar și al unor paraziți intestinali. De exemplu, un grup de

cercetători din Germania [108] relatează o asociere între invazia de helminți și riscul scăzut pentru dezvoltarea BC (OR 0,34). În opinia unor savanți, helmintozele contribuie la menținerea activității imunității înăscute și dobândite, astfel prevenind devierea reacțiilor imunologice în direcția reactivității patologice [39]. Au fost publicate primele rezultate preventive despre eficacitatea tratamentului cu helminți atât în CU, cât și în BC [253, 254].

Acumularea datelor referitor la reducerea riscului de dezvoltare a BII la persoanele cu helmintoze, parazitoze și alte infecții intestinale, concomitent cu datele epidemiologice (incidență scăzută a BII în Africa, Asia de Sud și Asia de Sud-Est, dar răspândire înaltă a invaziilor cu helminți) a dus la apariția „*ipotezei igienice*” în etiopatogenia BII [12]. De pe pozițiile acestei ipoteze, minimalizarea expunerii la acțiunea cronică a diverselor microorganisme cu transmisie intestinală, mai ales în perioada copilăriei (condiții de trai cu standarde igienice înalte), duce la scăderea toleranței sistemului imun al intestinului și, consecutiv, la dezvoltarea locală a inflamației. Inflamația în aceste cazuri este determinată de activitatea florei, condiționat-patogene și nepatogene [292]. Cu toate că „*ipoteza igienică*” nu este susținută unanim de experți, totuși, probabilitatea că factorii de mediu participă în dezvoltarea BII este mare.

## 2.5. ROLUL FACTORILOR DE MEDIU ÎN PATOGENIA BII

La factorii de mediu, probabil implicați sau cu impact demonstrat asupra BII se referă *factorii igienici*: calitatea apei potabile, existența sistemului centralizat de canalizare, a apei calde, calitatea prelucrării alimentelor, accesibilitatea păstrării alimentelor în condiții de frigider și congelator, numărul membrilor familiei, disponibilitatea de dormitoare individuale și alți factori habituali [153]. Opinia unor savanți despre nivelul înalt al normelor igienice ca factor de risc pentru BII este susținută indirect și de cercetările epidemiologice. Unul dintre argumentele indirecte este că răspândirea BII este mai înaltă în populația urbană, comparativ cu locuitorii din mediul rural [27, 117].

Analiza datelor demografice și socio-economice ale pacienților cu BII supravegheați medical la Clinica Gastroenterologie și Hepatologie

a SCR a confirmat această tendință. În clinică, în perioada anilor 1996-2010, cu boli inflamatorii intestinale au fost tratați 448 de pacienți (> 50% din toți pacienții cu BII luați la evidență medicală în Republica Moldova): 396 de pacienți (88,4%) - cu colită ulceroasă, 43 (9,6%) - cu boala Crohn și 9 (2,0%) - cu colită nediferențiată. CU a fost mai frecvent diagnosticată la populația urbană (54,2%) comparativ cu locuitorii din zonele rurale (45,8%), raportul dintre locuitorii din mediul urban/rural a constituit 1,2:1, în timp ce raportul locuitorilor din mediul urban/rural în populația generală a RM este invers 1:1,4. CU se întâlnește în 11,24 cazuri la 100 000 de locuitori din mediul urban și în 6,71 - la 100 000 de locuitori din mediul rural. Așadar, ***boala este de 1,7 ori mai frecventă în rândul locuitorilor din mediul urban*** ( $p < 0,001$ ).

În ceea ce privește distribuția după regiuni, CU este diagnosticată mai frecvent în regiunile centrale și de sud ale Moldovei (164 bolnavi; 9,8 cazuri la 100 000 locuitori și 67 de bolnavi; 9,5 cazuri la 100 000 respectiv) și puțin mai rar - în regiunea de nord (75 pacienți; 6,3 cazuri la 100 000). Acest decalaj poate fi explicat și prin faptul că o parte din bolnavii din regiunile nordice sunt monitorizați în instituțiile medicale din or. Bălți, care servesc drept centre regionale pentru zona de nord a republicii.

Distribuirea pacienților în funcție de genul de activitate a arătat că CU este mai rar întâlnită în rândul lucrătorilor agricoli (6,9% din pacienți), care constituie majoritatea populației apte de muncă (tab. 2.1). Cel mai frecvent CU este diagnosticată la funcționari (36,3%), inclusiv 9,8% din pacienți sunt lucrători medicali (în structura gradului de utilizare a forței de muncă ponderea lucrătorilor medicali este mai mică de 0,5%).

Tabelul 2.1

**Distribuția pacienților în funcție de activitatea profesională**

<b>Genul de activitate</b>	<b>Nr. pacienților</b>	<b>%</b>
Funcționari	111	36,3
<i>inclusiv</i> lucrători medicali	30	9,8
Lucrători din sectorul industrial	68	22,2
Lucrători din sectorul agricol	21	6,9
Studenti, elevi	18	5,9
Pensionari	29	9,5
Invalizi	32	10,5
Alte categorii și neangajați	27	8,7

În numeroase publicații științifice se face asociere între BII și *particularitățile de alimentație* [5, 137, 200]. Dieta săracă în fibre alimentare, dar cu un conținut exagerat de hidrocarburi rafinate, grăsimi de origine animală, margarină, fulgi de porumb, fast foods a fost propusă ca factor de risc în dezvoltarea BII. Creșterea morbidității prin BII în zonele anterior „favorabile” (Europa de Est, Asia) se poate explica prin „vesternizarea” dietei, alimentația tradițională fiind substituită de cea caracteristică societăților occidentale. Cu toate că există multe cercetări a căror rezultate sugerează existența asocierilor între particularitățile de alimentație și BII [113], totuși, până în prezent nu au fost oferite dovezi convingătoare ale implicării directe în patogeniza CU sau BC a factorilor dietetici. În opinia lui Russel și a coautorilor [219], riscurile alimentare sunt determinate mai puțin de factorii dietetici, prevalând factorii ce caracterizează modul de viață occidental (“modern lifestyle”), care include și particularitățile de alimentație.

Una dintre puținele cercetări prospective în acest domeniu este lucrarea cercetătorilor din Marea Britanie, care au studiat relația dintre dietă și evoluția CU [137]. Cu acest scop, pacienții în stadiul de remisiune al bolii au fost monitorizați pe parcursul a 12 luni. Rezultatele monitorizării acestor pacienți au arătat că boala s-a acutizat cel mai frecvent după consumul excesiv de: carne, în special a cărnii roșii în componența semifabricatelor (OR 5,19; 95%, 2,1-12,9); proteine (OR 3,00; 95%, 1,25-7,19) și alcool (OR 2,71; 95%, 1,1-6,67).

Un alt factor de risc pentru BII, studiat și discutat pe larg, este *vaccinarea* copiilor. Datele cercetărilor sunt contradictorii. Thompson și coautorii [263] au determinat o triplare a riscului pentru BC și un risc crescut de 2,5 ori pentru CU la persoanele vaccinate împotriva rujeolei. Cercetările populaționale ulterioare nu au confirmat impactul vaccinării asupra riscului apariției BII [15].

Ca factori protectivi în BII au fost propuși: *alimentația cu lapte matern* a sugarului [146], *apendicita* și *apendicectomia*. Se presupune că modificările imune, care condiționează apendicita, au influență contrapatogenetică în CU [56, 57].

Studierea impactului *fumatului* asupra diverselor forme de BII a arătat că acesta sporește riscul apariției BC și-i agravează evoluția. Fumătorii mai frecvent necesită tratament steroid și imunosupresiv, dar și in-

tervenții chirurgicale, rezultatele terapeutice fiind mai modeste [27, 192, 240]. Renunțarea la fumat ameliorează evoluția BC [55]. În cazul CU situația este inversă: fumatul scade riscul dezvoltării bolii, ameliorează evoluția, reduce riscul colonectomiei [46, 54]. Renunțarea la fumat în CU agravează evoluția și prognosticul bolii [20]. Din aceste considerente s-au efectuat cercetări de apreciere a eficacității tratamentului CU cu nicotină [129]. Indiferent de rezultatele acestor studii, fumatul nu va fi recomandat bolnavilor cu CU, deoarece efectul benefic asupra acesteia se egalează cu acțiunea nefavorabilă asupra sistemelor cardiovascular și respirator.

*Activitatea fizică* moderată ameliorează calitatea vieții pacienților fără a influența semnificativ evoluția bolii [196] și poate contribui la profilaxia osteoporozei [159].

Cercetările prospective de proporții și metaanalizele cercetărilor nu au confirmat implicarea în BII a:

- *stresului, depresiei* [162, 286];
- *contraceptivelor orale* [53].

Pentru analiza factorilor de risc în apariția CU a fost efectuat un studiu comparativ care a inclus 306 de bolnavi. Grupul de control a fost constituit din 305 persoane, selectate prin metoda includerii consecutive. Criteriul de excludere a fost prezența BII la respondenți sau rudele de gradul întâi. În grupul de control au fost incluse 157 femei (51,5%) și 148 bărbați (48,5%), cu o distribuie aproximativ egală după zonele rurale și urbane - 46,2% și 53,8% respectiv. Vârsta medie a persoanelor din grupul de control a fost de  $37,4 \pm 14,4$  ani. Indicii demografici de bază la pacienți și la persoanele din grupul de control sunt reflectați în tabelul 2.2.

Conform datelor din tabelul 2.2, grupele de studiu și de control nu diferă semnificativ în funcție de regiunea de reședință, sex, vârstă și activitatea profesională, ceea ce denotă că grupele sunt randomizate în funcție de indicii demografici de bază și datele din aceste grupuri pot fi supuse unei analize statistice comparative.

Analiza comparativă a datelor în grupul de studiu și de control a evidențiat un șir de generalități (tab. 2.3.). Majoritatea pacienților (192; 62,7%) au avut un indice normal al masei corporale și aproximativ aceiași proporție au constituit-o pacienții supraponderali (50; 16,3%) și subponderali (64; 20,9%). În grupul de control majoritatea persoanelor, de asemenea, au avut un indice normal al masei corporale (194; 63,6%), persoane suprapondera-



le (92; 30,2%) erau mai multe decât cele subponderale (19; 6,2%), supraponderabilitatea era mai mare printre pacienții cu un grad înalt de semnificație statistică ( $p < 0,001$ ). Indicele masei corporale era stabilit la debutul bolii și în majoritatea cazurilor el corespundea cu cel până la debutul bolii. Cu toate acestea, indicele redus al masei corporale trebuie atribuit cu precauție la factorii de risc, deoarece ar putea fi nu atât un factor predispozant la boală, cât o consecință a debutului subclinic al BII.

Statutul nutritiv al pacienților nu a avut o interconexiune specifică cu gravitatea și alte caracteristici ale CU, de exemplu, coeficientul de corelație dintre indicele masei corporale și indicele de activitate al CU conform Truelove & Witts este egal cu 0,06. Pacienții cu evoluție gravă, deseori recidivantă, progresivă a bolii, mai frecvent decât în grupul general aveau un indice al masei corporale mai redus (32,2% comparativ cu 20,9%,  $p < 0,005$ ), dar chiar și în acest grup 12,6% din pacienți erau supraponderali.

Tabelul 2.2

## Indicii demografici în grupul de studiu și în grupul de control

Indicii	Bolnavii cu CU n = 306		Grupul de control n = 305		P
	n	%	n	%	
Regiunea de reședință:					
regiunea de nord	75	24,5	94	30,8	>0,05 <sup>1</sup>
regiunea de centrul	164	53,6	132	43,3	
regiunea de sud	67	21,9	79	25,9	
Zona de reședință:					
rurală	140	45,8	141	46,2	>0,05 <sup>1</sup>
urbană	166	54,2	164	53,8	
Sexul:					
feminin	169	55,2	157	51,5	>0,05 <sup>1</sup>
masculin	137	44,8	148	48,5	
Vârsta medie	38,5 ± 13,4		37,4 ± 14,4		>0,05 <sup>2</sup>
Genul de activitate:					>0,05 <sup>1</sup>
funcționar	111	36,3	128	42,0	
lucrător în sectorul industrial	68	22,2	68	22,3	
lucrător în sectorul agricol	21	6,9	22	7,2	
alte	106	34,6	87	28,5	

<sup>1</sup> - criteriul  $\chi^2$ ; <sup>2</sup> - criteriul Student

Tabelul 2.3

## Factorii de risc pentru apariția CU

Factorii	Pacienții cu CU n = 306		Grupul de control n = 301		p <sup>1</sup>
	n	%	n	%	
Indicele masei corporale:					
în limitele normei	192	62,7	194	63,6	< 0,001
reduc	64	20,9	19	6,2	
ridicat	50	16,3	92	30,2	
Fumatul:					
nu fumează	262	85,6	201	65,9	< 0,001
fumează	31	10,1	79	25,9	
au renunțat	13	4,2	25	8,2	
Consumul alcoolului:					
nu/rareori	225	73,5	128	42,0	< 0,001
moderat	62	20,3	152	49,8	
excesiv	19	6,2	25	8,2	
Anamneză familială, agravată de CU	3	0,98	0	0,0	> 0,05
Appendicectomie	8	2,6	79	25,9	< 0,001
<sup>1</sup> - criteriul $\chi^2$					

Majoritatea pacienților (262, 85,6%) nu erau fumători și anterior n-au fumat, iar 13 pacienți (4,2%) au renunțat la fumat până la boală. În grupul de control nu fumează și n-au fumat 201 persoane (65,9%), au renunțat la fumat 25 (8,2%). În rândul pacienților cu CU erau mult mai puțini fumători (31; 10,1%) comparativ cu grupul de control (79, 25,9%,  $p < 0,001$ ). *Astfel, studiul nostru a confirmat indirect efectul protector al fumatului în CU, identificat și în alte studii* [46, 54].

Majoritatea pacienților (225, 73,5%) nu consumau alcool. Printre ceilalți, 20,3% (62) și 6,2% (19) consumau alcool moderat și, respectiv, excesiv. În grupul de control un număr mult mai mare consumau alcool în cantități moderate sau excesive (152; 49,8%, și 25; 8,2%, respectiv). Astfel, grupele de studiu și de control diferă semnificativ după consumul de alcool ( $p < 0,001$ ).

*În studiul nostru nu s-a observat efectul anamnezei familiale asupra apariției CU.* O explicație poate fi numărul redus de bolnavi cu

CU cu anamneză agravată (3 sau 0,98 %). Probabil, pentru populația din Moldova sunt caracteristice nu cazurile familiale de CU, ci cele sporadice, specific regiunilor cu răspândire relativ scăzută a BII [261].

Rezultatele acestui studiu indirect **confirmă rolul protector al apendicectomiei în anamneză**, identificat în lucrările lui Cosnes J. și coaut. [56, 57]. În grupul de control, apendicectomiei au fost supuși 79 de pacienți (25,9%), iar în grupul de bolnavi cu CU doar 8 (2,6%,  $p < 0,001$ ).

În grupurile de studiu și de control s-a înregistrat aproximativ aceeași frecvență a bolilor altor organe și sisteme: 80,4% și 76,1%,  $p > 0,05$  (tab. 2.4). Deosebiri semnificative s-au constatat în structura acestor boli. Printre pacienții cu CU predominau comorbiditățile tractului gastrointestinal: esofagului ( $p < 0,05$ ), stomacului și duodenului ( $p < 0,001$ ), sistemului biliar ( $p < 0,001$ ), pancreasului ( $p < 0,001$ ) și ficatului ( $p < 0,05$ ). La persoanele din grupul de control mai frecvent au fost diagnosticate afecțiunile pulmonare și ale sistemului urinar, atribuite la compartimentul altele ( $p < 0,001$ ). Frecvența bolilor hipertensive, diabetului zaharat, manifestările alergice în anamneză au fost aproximativ similare în grupurile comparate.

**Concluzii.** În studiul nostru, ca și în alte studii, s-a determinat rolul factorilor de mediu în apariția BII. CU prevalează în mediul urban

Tabelul 2.4

Comorbiditățile în grupurile de studiu și de control

Comorbiditățile	Pacienții cu CU n = 306		Grupul de control n = 301		p <sup>1</sup>
	n	%	n	%	
Bolile esofagului	19	6,2	36	11,8	< 0,05
Bolile stomacului și duodenului	177	57,8	72	23,6	< 0,001
Bolile sistemului biliar	97	31,7	48	15,7	< 0,001
Bolile pancreasului	91	29,7	36	11,8	< 0,001
Bolile ficatului	94	30,7	61	20,0	< 0,01
Hipertensiunea arterială	26	8,5	25	8,2	> 0,05
Diabetul zaharat	5	1,6	5	1,6	> 0,05
Alergia	8	2,6	4	1,3	> 0,05
Altele	104	34,0	188	61,6	< 0,001
Total	246	80,4	232	76,1	> 0,05

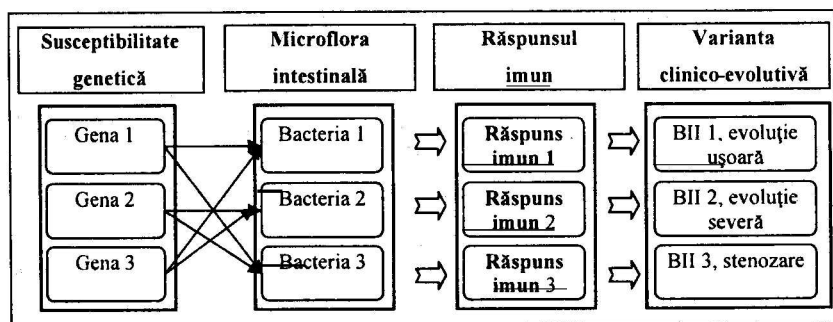
<sup>1</sup> - criteriul  $\chi^2$

(1,7 ori,  $p<0,001$ ), fiind diagnosticată mai frecvent printre funcționari și lucrătorii de birou, inclusiv foarte frecvent (9,8%) printre lucrătorii medicali. Răspândirea bolii în rândul populației din mediul rural – lucrătorilor agricoli – este minimă. Fumatul și apendicectomia în anamneză sunt factorii de protecție în apariția CU.

Pentru pacienții cu CU este caracteristică frecvența ridicată a comorbidității tractului gastrointestinal, care depășește semnificativ acest indicator în grupul de control ( $p<0,001$ ). În același timp, asemenea boli ca hipertensiunea arterială, diabetul zaharat, manifestările alergice sunt diagnosticate la fel de frecvent în grupul de studiu și de control.

Revenind la ipotezele moderne de patogeneză a BII, putem presupune că factorii de mediu (de exemplu, particularitățile alimentației, factorii igienici etc.), asociați cu BII, posibil, își exercită acțiunea prin intermediul florei intestinale și a sistemului imun. Dereglările florei intestinale și ale statutului imun la persoanele cu susceptibilitate genetică duc la apariția inflamației cronice în intestin [9, 217].

Interacțiunile între susceptibilitatea genetică, caracterul atacului antigenic al microflorei intestinale și caracterul răspunsului imun către această agresiune antigenică sunt mecanisme complexe și necesită studiere în continuare. Schematic aceste legături sunt reprezentate în figura 2.3. Caracterul și particularitățile acestor interacțiuni, probabil, determină nu doar apariția BII, dar și fenotipul bolii, exprimat prin varianta clinico-evolutivă.



**Fig. 2.3.** Interacțiunile dintre susceptibilitate genetică, microflora intestinală, particularitățile răspunsului imun și variantele clinico-evolutive ale BII.

### 3. TABLOUL CLINIC AL COLITEI ULCEROASE

Colita ulceroasă este o afecțiune inflamatorie cronică idiopatică, caracterizată prin inflamație difuză, limitată la mucoasa colonului [250].

Tabloul clinic al bolii depinde de extensia și severitatea procesului inflamator [51]. Simptomul dominant, documentat în 90% cazuri de CU, este eliminarea sângelui cu scaunul [43]. Cel mai frecvent apare diareea sangvinolentă, în cazuri rare este posibilă constipația, asociată cu eliminare de mucus și sânge în lipsa maselor fecale. **Diareea** este reprezentată prin scaune frecvente de volum mic, inclusiv și pe parcursul nopții.

**Rectoragiile** au caracter variabil, în funcție de localizarea și severitatea afecțiunii. În proctită și proctosigmoidită poate avea loc eliminarea de sânge proaspăt, roșu, pe suprafața scaunului sau separat de masele fecale (caracter pseudohemoroidal). În caz de afectare mai extinsă și severă se elimină sânge parțial digerat amestecat cu fecale, mucus și puroi [34].

Pacienții pot prezenta chemări imperative, tenesme, eliminare de mase mucopurulente și **dureri abdominale colicative**, ce apar sau se intensifică, de regulă, înainte de defecație [161]. Localizarea mai frecventă a durerii este fosa iliacă stângă [35].

Pentru CU de activitate moderată și severă sunt caracteristice manifestări sistemice: febră, scădere ponderală, astenie, deshidratare etc.

Debutul bolii este, de obicei, insidios, bolnavii adresându-se la medic după săptămâni și chiar luni de boală. În 15% cazuri CU debutează acut, prin toxemie, însoțită de pierdere ponderală, febră, tahicardie, uneori grețuri și vomă [18].

Procesul inflamator în CU, de regulă, începe la nivelul rectului (afectarea rectului se înregistrează în 95% cazuri) și are tendința de a se extinde în mod simetric, concentric, difuz spre zonele proximale [149]. Însă, această viziune asupra CU necesită posibil, o revizuire, deoarece au fost descrise cazuri cu leziune inflamatorie localizată doar la nivelul rectului fără implicarea altor zone, dar și cazuri de CU manifestată prin

inflamație segmentară în regiunea periapendiculară în lipsa semnelor bolii Crohn [85].

După *extindere CU* se clasifică în proctită, proctosigmoidită, colită pe stânga (până la unghiul lienal), colită subtotală și totală (colită extinsă). Din punct de vedere practic, pentru alegerea tacticii terapeutice și de management al bolnavului, este suficient de a clasifica topic CU în: proctită, colită pe stânga și colită extinsă, conform clasificării CU, Montreal [245]. Se ia în considerare tabloul macroscopic (endoscopic), deși se cunoaște că corelațiile între aspectul macroscopic și leziunile apreciate microscopic în CU sunt slabe ( $r=0,39$ ) [232]. Extinderea procesului inflamator conform tabloului microscopic este de obicei, mai mare și depășește limitele zonelor cu inflamație vizibilă macroscopic. Către momentul diagnosticării, la circa 20% dintre pacienți se depistează colita extensivă, la 30-40% - afectarea colonului stâng și la 30-50% - proctită și proctosigmoidită [303]. În colitele totale este posibilă antrenarea în procesul inflamator a porțiunii distale a ileonului – ileită retrogradă/recurentă. Exemplul clasic al tabloului clinic este descris în cazul clinic 3.1.

**Caz clinic 3.1.** Pacientul George V., 32 de ani, acuză diaree, scaun de 4-6 ori pe zi, inclusiv în timpul nopții, mase fecale în cantități mici, neoformate, cu amestec de sânge și mucus, crampe moderate în regiunea iliacă stânga la actul de defecație, slăbiciune generală pronunțată, creșterea temperaturii corpului până la  $37,5^{\circ}\text{C}$ , scădere în greutate 4 kg în ultima lună.

Boala a debutat acum o lună cu diaree în agravare treptată, peste 5-7 zile a observat sânge în scaun și creșterea temperaturii corpului. A fost internat în secția de boli infecțioase a spitalului raional cu diagnosticul preventiv de infecție intestinală acută. Rezultatele coproculturii și studiilor serologice n-au confirmat prezența infecției. I-au fost prescrise antibiotice (ciprofloxacina), antispastice, antidiareice și terapie de rehidratare. În pofida tratamentului, starea pacientului s-a înrăutățit treptat. După excluderea colitei infecțioase, pacientul a fost transferat la Spitalul Clinic Republican.

La internare starea generală a pacientului de gravitate medie. Temperatura corpului  $37,5^{\circ}\text{C}$ . În urma examinării s-au constatat polidita-

tea tegumentelor, turgescența scăzută a pielii. Indicele masei corporale – 19,5. Sistemul respirator fără modificări. Din partea sistemului cardiovascular se înregistrează scăderea tensiunii arteriale - 100/70 mm Hg., tahicardie moderată - 86/min, suflu sistolic pe întreaga suprafață a inimii. Limba cu depuneri albicioase, umedă. Abdomenul de formă obișnuită, dureros la palpare în regiunea iliacă stângă, unde se palpează colonul sigmoidian spasmă. Ficatul și splina nu se palpează.

Examinarea ulterioară a pacientului a scos în evidență anemie hipocromă de severitate moderată (hemoglobina 98 g/l, eritrocitele  $3,8 \times 10^{12}/l$ ), leucocitoză ( $9,8 \times 10^9/l$ ) și leziuni difuze erozive și ulcerose cu sângerare de contact în rect, colonul sigmoid și segmentul distal al colonului descendent la colonoscopie.

Datele anamnestice, clinice, de laborator și instrumentale au confirmat diagnosticul de: colită ulcerosă, debut moderat cu afectarea hemicolonului stâng.

Aprecierea extensității CU este esențială pentru alegerea tacticii de tratament (administrare *per rectum* sau/și *per os* a medicamentelor), dar și în scopul unui management calitativ, luând în considerare și prognoza de durată a bolii. Astfel, într-un studiu populațional din Elveția [83] a fost arătat că riscul dezvoltării cancerului colorectal în caz de proctită nu este crescut comparativ cu populația generală, dar este de 2,8 mai mare la pacienții cu colită pe stânga și de 14,8 mai înalt în caz de colită extensivă. Autorii acestui studiu au propus ca pacienții cu colită pe stânga și extensivă cu o durată mai mare de 8-10 ani să efectueze examene endoscopice o dată pe an pentru diagnosticarea precoce a cancerului de colon. Aceste concluzii au fost confirmate prin cercetarea ulterioară multicentrică europeană *EC-IBD* [142].

CU este o maladie cronică [250] care poate avea diverse *forme evolutive*. Formele fulminante, uneori numite „colite acute”, sunt cele mai rare în CU și se caracterizează prin debut acut, sever, stare gravă, evoluție rapidă cu complicații și deces sau care necesită colonectomie de urgență [71]. În 1933, mortalitatea după primul an de CU cu debut acut sever constituia 75% [114], în 1950 - 22%, iar în 1955, după introducerea corticoterapiei - 7% [273]. Datorită metodelor moderne de tratament letalitatea s-a redus sub 1% [134]. Din acest motiv se propune

înlocuirea termenului de colită fulminantă cu cel de colită acută severă. Riscul pentru colonectomie la pacienții cu CU acută severă în primele săptămâni după debut constituie 20% [3], iar după fiecare acutizare ulterioară – 40% [71].

Forma evolutivă cea mai frecventă este cea cronică recidivantă, caracterizată de alternarea perioadelor de acutizări și remisiuni. Încă în anii '60 ai sec. XX, Edwards și Truelove au propus clasificarea acutizărilor bolii în funcție de frecvența lor: rare ( $\leq 1/\text{an}$ ) și frecvente ( $\geq 2/\text{an}$ ) [81]. Această clasificare este utilizată până în prezent, deși poartă un caracter relativ [250]. Valoarea limitantă a acestei clasificări derivă din faptul că frecvența acutizărilor se modifică pe durata evoluției CU (caz clinic 3.2).

**Caz clinic 3.2.** Pacienta Angela C., vârsta 51 de ani. S-a adresat la Clinica Gastroenterologică a SCR în 2007, acuzând scaun neformat de 2-3 ori pe zi, cu mucus, periodic cu striuri de sânge, gurguiement intestinal, astenie fizică.

Primele simptome au apărut în 1988, la vârsta de 32 de ani. Boala a debutat cu tulburări de scaun și după 2-3 săptămâni s-au adăugat rectoragii moderate și crampe abdominale. A folosit de sine stătător preparate antibacteriene (levomicetină), imodium, remedii populare. Boala a evaluat cu perioade de ameliorări aparente, dar remisiunea completă n-a fost obținută și peste 4 luni pacienta s-a adresat la medic. După examinare a fost stabilit diagnosticul de colită ulceroasă, grad moderat de activitate cu leziunea rectului și colonului sigmoid. Pacientei i s-a administrat sulfasalazină în doză de 3 g/zi, ceea ce a contribuit la ameliorarea stării: scaun de 2 ori pe zi, fără sânge. Peste 2 luni pacienta a renunțat la tratament, iar peste 3 luni boala a recidivat cu o evoluție mai activă, cu rectoragii pronunțate. A fost internată în secția de proctologie. Datele instrumentale și de laborator au atestat o activitate moderată a bolii cu evoluție frecvent recidivantă. A fost prescris un tratament combinat cu sulfasalazină (3 g) și prednisolon (30 mg). Starea pacientei s-a ameliorat și în decurs de 2 săptămâni s-a obținut remisiune clinică. A fost recomandată administrarea în continuare a prednisolonului, cu reducerea treptată a dozei câte 5 mg săptămânal. Timp de 2 luni starea a fost satisfăcătoare, însă peste 2 săptămâni după



întreruperea tratamentului cu prednisolon frecvența scaunului cu urme de sânge a crescut ca urmare a dezvoltării formei hormonodependente a CU. Recidivele apăreau de 2-3 ori de îndată ce se anula prednisolonul. După 5 ani de evoluție frecvent recidivantă a bolii pacienta s-a adresat la Institutul de Gastroenterologie din Rusia, unde diagnosticul a fost confirmat, pacientei fiindu-i prescris tratamentul cu mesalazină, prednisolon și azatioprină cu trecerea treptată la terapia de menținere cu azatioprină. Pacienta a luat zilnic câte 100 mg de azatioprină timp de 6 luni cu anularea ulterioară a terapiei. Starea de remisiune s-a menținut 3 ani. În 1996, 1998 și în 2003 s-au observat acutizări moderate, pe care le trata de sine stătător cu mesalazină timp de 1-2 luni. Ultima acutizare nu a putut fi cupată cu administrarea a 2 g de mesalazină și pacienta a fost internată la SCR în Secția de gastroenterologie.

După examinare a fost stabilit diagnosticul de colită ulceroasă cu leziunea totală a colonului și formarea „tubului inert” cu grad ușor de activitate. Administrarea combinată orală și rectală a mesalazinei în doză de 4 g/zi a dus la remisiunea bolii.

Astfel, la pacientă, ca urmare a netratării la timp a bolii, s-a dezvoltat forma hormonodependentă a CU cu o evoluție frecvent recidivantă. După terapia adecvată a acutizărilor și o terapie îndelungată de menținere cu imunomodulatori recidivele au devenit mai rare (1 dată la 2-3 ani) și de severitate ușoară-moderată. Deși evoluția bolii s-a ameliorat, peste 19 ani de la debut s-a dezvoltat leziunea totală a colonului cu formarea „intestinului inert”.

Cazurile de evoluție a bolii fără perioade de remisiune sunt clasificate ca forme permanent recidivante (neîntrerupt-progresive). Însă nu există o părere unică referitor la limitele de timp în care poate surveni remisiunea, pentru a clasifica varianta evolutivă ca permanent recidivantă 6, 12 luni etc. [232].

Recidivele CU pot varia **după gradul de severitate**. Majoritatea scorurilor clasifică gradele de severitate ale recidivelor în 3 categorii: ușoară, moderată și severă. Cel mai utilizat în practica clinică este scorul Truelove&Witts (tab. 3.1.) [273] și modificările acestuia, de exemplu clasificarea Montreal a activității CU (tab. 3.2) [245].

Tabelul 3.1

**Gradul activității colitei ulcerose după Truelove&Witts**

Indice	Gradul activității		
	Ușor	Moderat	Sever
Numărul defecațiilor pe parcursul zilei	< 4	4 sau mai multe <i>dacă</i>	≥ 6 <i>dacă</i>
Puls	< 90	≤ 90	> 90 <i>sau</i>
Temperatură	< 37,5° C	≤ 37,8° C	> 37,8° C <i>sau</i>
Valorile hemoglobinei	> 115 g/l	≥ 105 g/l	< 105 g/l <i>sau</i>
VSH <i>sau</i>	< 20 mm/oră	≤ 30 mm/oră	> 30 mm/oră <i>sau</i>
Proteina C-reactivă	În limitele normei	≤ 30 mg/l	> 30 mg/l

Tabelul 3.2

**Clasificarea Montreal a activității colitei ulcerose**

Indice	Gradul activității		
	Ușor	Moderat	Sever
Numărul defecațiilor pe parcursul zilei	≤ 4	> 4	≥ 6 <i>și</i>
Sânge în masele fecale	Poate fi prezent	Prezent	Prezent
Puls	Toate în limitele normei	Devieri minimale sau în limitele normei	> 90 <i>sau</i>
Temperatură			> 37,5° C <i>sau</i>
Valorile hemoglobinei			< 105 g/l <i>sau</i>
VSH			> 30 mm/oră

Tabloul clinic impermanent corespunde gradului modificărilor morfologice [67]. Astfel, apariția frecventă în scaun a sângelui și sângerările rectale sunt simptome generate de leziunile localizate în porțiunea rectului, iar în caz de colită extensivă cu prevalența leziunilor în colonul proximal se poate manifesta printr-o creștere a numărului de scaune, dar fără incluziuni vizibile de sânge în masele fecale. Această situație a condiționat necesitatea elaborării scorurilor de activitate a CU care să includă criteriile morfologice/endoscopice ale bolii. Un astfel de scor, pe larg utilizat, este scorul Mayo și modificările lui (tab. 3.3.) [68]. Însă conform opiniei experților în domeniu, sunt necesare cercetări pentru determinarea specificității și sensibilității diverselor criterii clinice, de laborator și endoscopice în scopul elaborării unor scoruri mai performante de apreciere a activității CU [250].

Tabelul 3.3

## Scorul Mayo pentru aprecierea gradului de activitate al colitei ulcerose

Indice	Puncte			
	0	1	2	3
Frecvența scaunului	Obișnuită	1-2/zi	3-4/zi	≥5/zi
Eliminare de sânge prin rect	Lipsește	Strii de sânge	Vizibilă	Abundentă
Mucoasa colonului	Normală	Inflamație moderată	Inflamație exprimată, eroziuni, hemoragii de contact	Inflamație exprimată, ulcere, hemoragii spontane
Starea generală a pacientului	Bună	Satisfăcătoare	Gravitate medie	Gravă

În 20-30% din cazuri de CU, în special cu grad sever al activității, sunt posibile **manifestări extraintestinale**: artropatii centrale și periferice, afectări oculare, cutanate, leziuni ale mucoasei cavității bucale etc. [62, 105]. Apariția unei manifestări extraintestinale este factor de risc pentru dezvoltarea altor simptome extraintestinale [25]. Artropatiile centrale includ sacroileita și spondilita anchilozantă a căror evoluție, de obicei, nu este în legătură directă și evidentă cu evoluția BII [36]. Până la 50% din formele asimptomatice sau ușoare de sacroileită se depistează ocazional, prin examenul radiografic la pacienții cu BII [118].

Artropatiile periferice în CU sunt de două tipuri:

- oligoartrite – afectează, în special, articulațiile mari; activitatea lor corelează cu activitatea procesului inflamator în intestin;
- poliartrite – afectează, de regulă, articulațiile mici; activitatea lor nu este în relație cu activitatea inflamației intestinale și se menține și după colonectomia totală [29].

Dintre manifestările cutanate, cel mai frecvent este diagnosticat (la 2-4%) eritemul nodos, caracterizat prin noduli subcutanați, roșii, ușor proeminenți, elastici, cu diametrul de 1-5 cm. Piodermia gangrenoasă este o complicație rară (la 1-2% bolnavi), inițial sub formă de papule eritematoase sau pustule, care se transformă rapid în ulcere profunde excavatoase cu conținut pionicrotic. Însămânțarea materialului necrotizat poate fi lipsită de creștere (conținut steril), iar în cazurile când se depistează un agent infecțios prin metoda bacteriologică, acesta reprezintă o

infecție secundară, dar nu și factor etiologic al piodermiei. Apariția eritemului nodos, la fel și a piodermiei gangrenoase, sunt asociate perioadelor de activitate a CU și, de obicei, corespund acutizărilor severe [272].

Uveita și episclerita sunt manifestări extraintestinale frecvente la pacienții cu BII, documentate la 4-10% din bolnavi [187]. Ambele afecțiuni apar în legătură cu activitatea procesului inflamator intestinal. Bolile inflamatorii intestinale se pot asocia și cu afecțiunile hepatice: colangita sclerozantă primară și hepatita reactivă. La persoanele cu BII, mai frecvent decât în populația generală, se atestă: steatoza hepatică, hepatite cronice și ciroze hepatice de diferite etiologii, fapt, condiționat atât de boala intestinală, dar, mai probabil, de efectele terapiei imunosupresive de durată și ale altor tratamente medicamentoase. Au fost descrise și alte asocieri, caracteristice CU, a căror prevalență la acest grup de pacienți este superioară celei din populația generală: astm bronșic, traheobronșite, afecțiuni renale, inclusiv litiază renală, tulburări neurologice etc. [19, 44, 61, 267, 301].

Complicațiile CU pot fi locale și sistemice. Printre complicațiile locale se numără: perforația colonului, megacolon toxic, hemoragii intestinale masive și cancerul colorectal.

Megacolonul toxic, una dintre complicațiile cu pericol major pentru viață, se caracterizează prin dilatarea rapidă a porțiunilor sau a întregului colon, care devine afuncțional, și dezvoltarea toxicozei grave (fig. 3.1). Aceste circumstanțe impun intervenții medicale urgente, terapii intensive, iar, în caz de ineficiență, colonectomie [123].

Perforația intestinului, deseori asociată megacolonului toxic, apare de obicei, în stadiile inițiale ale bolii [193]. Hemoragia intestinală masivă este o complicație mai rară, receptivă la tratamentul hemostatic și antiinflamator adecvat [310].

O complicație cu riscuri fatale în CU este cancerul colorectal. Conform metaanalizei, ce cuprinde 194 lucrări publicate în Medline, cancerul colorectal a fost diagnosticat în mediu la 3,7% din pacienți cu CU, iar probabilitatea cumulativă pentru cancer colorectal a crescut de la 2% în primii 10 ani de la debutul bolii,



Fig. 3.1. Megacolon toxic

până la 8% la persoanele cu un anamnestice de peste 20 ani și până la 18% când durata bolii este mai mare de 30 ani [206].

Printre complicațiile sistemice prevalează anemia cu o frecvență de 17-20% [100, 287]. După mecanismul de apariție, anemia în CU este de natură sideropenică, condiționată de hemoragiile cronice. Însă pierderile de fier sporite nu sunt unicele mecanisme ale anemiei, aici intervin și factorii toxici ai inflamației cronice, iar unele medicamente pot contribui la dezvoltarea și menținerea anemiei [96].

Acutizările de grad sever pot fi însoțite de trombembolii [61], în special, în sistemul de vase mezenteriale, provocând colită ischemică [106]. Manifestările extraintestinale în CU, mai ales în forma gravă, pot fi considerate complicații sistemice ale bolii.

Rolul infecției concomitente în evoluția și manifestările CU este un subiect discutat în ultimii ani. Cercetările au evidențiat o frecvență mare a *Cl.difficile* în acutizările CU, dar și în perioadele de remisiune ale bolii [50, 215]. A fost stabilit că depistarea *Cl. difficile* este asociată gradului înalt de activitate a CU, mai frecvent după cure îndelungate de tratament cu antibiotice. De aceea se recomandă terapie antibacteriană specifică acestei infecții, având în vedere rolul ei în dezvoltarea refracterității terapeutice în CU [132]. O situație frecventă în CU este reactivarea infecției cu citomegalovirus, în special în caz de CU severă, pe fundal de tratament imunosupresiv [186]. Deși rolul acestei infecții în evoluția CU încă nu este pe deplin elucidat, se consideră că infecția cu CMV de asemenea poate contribui la dezvoltarea refracterității terapeutice și a formelor severe de boală [182].

Amiloidoza sistemică este o complicație rară (0,9-3%), dar cu prognostic nefavorabil pentru BII cu anamnestice de durată. Mai frecvent amiloidoza se dezvoltă în BC comparativ cu CU [242].

La colonectomie se recurge în 20-30% din cazuri de colite extensive din cauza complicațiilor și/sau a ineficienței terapeutice [43]. În regiunile cu prevalență joasă a CU, spre exemplu în țările Asiei, boala are o evoluție mai favorabilă și riscul cumulativ pentru colonectomie este de 2,4% și respectiv 7,6% pe parcursul a 1 și 10 ani de evidență a pacienților [49]. Rezultatele metaanalizei prezintă un risc de letalitate similar în CU comparativ cu populația generală, dar este crescut (OR=1,4) la pacienții cu forme severe de colită extensivă [135].

Remisiunea clinică a bolii presupune dispariția tuturor acuzelor și a

semnelor obiective ale bolii. Dar și în aceste circumstanțe, regresiunea totală a semnelor morfologice în mucoasa intestinală nu este posibilă pentru toate cazurile [221]. Astfel, remisiunea va fi considerată completă în prezența ansamblului de criterii clinice și endoscopice [270]. În caz de remisiune completă a CU, obținută în primii ani de la debutul bolii, mucoasa intestinală poate avea aspect intact sau un desen vascular șters. La pacienții cu durată mare a bolii, în remisiuni tabloul endoscopic evidențiază atrofia mucoasei intestinale, pseudopolipi (zone de hiperregenerare), nivelarea cu tendință de dispariție a haustrelor, îngustarea lumenului și scurtarea colonului [250].

Remisiunile pot surveni spontan sau în urma tratamentului. Studiul populațional efectuat în Danemarca a pus în evidență unele legități generale: la orice moment pe parcursul unui an, în stadiul de remisiune se află circa 50% de bolnavi cu CU, iar riscul cumulativ pentru acutizare pe parcurs a 25 ani este de 90%. Prezența formei active pe parcursul primilor doi ani de boală se soldează cu activități înalte și în următorii 5 ani la 70-80% din bolnavi [155].

La unii pacienți, remisiunea stabilă poate fi atinsă doar prin corticoterapie în doze de menținere. Se consideră corticodependentă acea formă de CU, a cărei remisiune poate fi menținută cu doze de corticosteroizi în echivalentul de 10 mg/zi de prednisolon mai mult de 3 luni. Sunt considerate codependente și cazurile a căror remisiune poate fi menținută cu doze mai mici, dar administrate mai mult de 6 luni [250]. Corticodependența este un factor cu impact negativ asupra prognosticului. Un alt factor negativ este rezistența la corticosteroizi – lipsa dinamicii pozitive pe fundal de tratament steroid în doze mari.

Consumul de preparate antiinflamatoare nesteroidiene neselective, de asemenea, poate să provoace acutizări în CU [90, 257]. Însă, administrarea inhibitorilor selectivi ai COX-2 în cure scurte, conform rezultatelor cercetării pilot controlate dublu-oarbe, nu a avut un impact negativ asupra bolii și nu a indus acutizare [229].

În literatura științifică în domeniu se discută rolul factorilor cu potențial de **triggeri ai acutizării**: administrarea antibioticelor, stresul, infecțiile intestinale și de altă localizare etc. [247]. Însă rezultatele cercetărilor sunt controversate și nu există o unanimitate printre experți referitor la importanța acestor factori. Sunt necesare studii prospective pentru aprecierea factorilor de risc sau a triggerilor acutizării în CU.

## **4. EVOLUȚIA NATURALĂ A COLITEI ULCEROASE (date proprii)**

Pentru cercetarea particularităților evoluției CU și analiza factorilor care influențează dinamica bolii a fost realizat un studiu special în Laboratorul Gastroenterologie, Clinica medicală nr. 4, disciplina gastroenterologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", baza clinică – Spitalul Clinic Republican.

### **4.1. DESIGN-UL STUDIULUI**

Studiul a fost realizat prospectiv: toți pacienții cu boli inflamatorii intestinale, care s-au tratat în spital sau ambulatoriu în perioada 1996 – 2010, au fost incluși în studiu și s-au aflat sub supraveghere clinică în continuare. Includerea datelor retrospective (anamnestice de la debutul bolii) a permis efectuarea analizei din anul 1979.

Supravegherea pacienților s-a efectuat conform protocoalelor standardizate. Pentru fiecare pacient inclus în studiu s-a completat protocolul de evoluție a bolii și protocolul clinic. La consultațiile ulterioare s-a completat protocolul de rând, care reflecta starea actuală a pacientului, și s-a continuat completarea protocolului de evoluție a bolii.

**Protocolul de evoluție a bolii include:**

- datele demografice (vârsta, sexul, naționalitatea, domiciliul etc.);
- locul de muncă și factorii nocivi profesionali;
- deprinderile dăunătoare și particularitățile alimentării;
- datele din anamneza vieții:
  - istoricul familial;
  - nivelul mediu igienic de viață (conform grilei de 3 puncte);
  - bolile suportate, inclusiv infecțiile intestinale, apendectomia etc.;
- datele din anamneza bolii:
  - vârsta la debutul bolii;
  - caracteristica detaliată a debutului CU: severitatea, caracterul dezvoltării, factorii „de declanșare”, durata până la prima



adresare la medic, durata până la diagnosticare și prescrierea tratamentului specific, localizarea, complicațiile și manifestările extraintestinale, durata până la prima remisiune și până la acutizarea următoare, durata terapiei de menținere, caracterul sezonier al acutizărilor;

- bolile asociate și administrarea îndelungată a medicamentelor legată de acestea;
- caracteristica bolii pe parcursul primului an:
  - numărul și severitatea acutizărilor;
  - factorii provocatori;
  - localizarea procesului și complicațiile (inclusiv dezvoltarea hormonodependenței, colectomia, stenoizarea, formarea „tubului inert”, cancerul de colon etc.);
  - manifestările extraintestinale;
  - metodele și caracterul adecvat al terapiei de inducere și menținere (Notă: tratamentul a fost evaluat ca adecvat în cazul în care corespunde cu recomandările ghidurilor internaționale, reflectate în capitolul 1.5);
- datele despre evoluția bolii pe parcursul a 5, 10 și 15 ani de monitorizare (similare datelor despre evoluția bolii în primul an).

**Protocolul clinic include:**

- datele generale (indicele masei corporale, temperatura, tensiunea arterială, starea generală a pacientului etc.);
- simptomele clinice: acuzele și semnele obiective;
- indicele de activitate a CU în conformitate cu clasificarea modificată Truelove&Witts și clasificarea Mayo (ultima – în cazul existenței datelor endoscopice);
- caracteristica detaliată a complicațiilor și manifestărilor extraintestinale;
- caracteristica bolilor asociate;
- datele de laborator: hemoleucograma, coprograma, testele biochimice, testele imunologice și genetice;
- datele instrumentale: endoscopice, radiologice etc.;
- diagnosticul clinic cu indicarea localizării, evoluției, gradului de activitate și complicațiilor bolii la momentul consultării;
- tratamentul și dinamica bolii (7-10 și/sau 30 de zile).



Supravegherea dinamică a pacienților incluși în studiu a fost realizată pe o perioadă de la 2 până la 15 ani (în mediu  $7,56 \pm 6,78$  ani), fiecare pacient fiind consultat de la 2 până la 23 ori (în mediu de  $5,44 \pm 4,64$ ). Pentru a determina factorii de risc ai evoluției nefavorabile a CU, în grupul de studiu au fost incluși 306 pacienți cu o durată de monitorizare de 5 ani, 172 de pacienți – de 10 ani și 79 de pacienți – de peste 10 ani.

În prezent, în practica clinică mondială nu toate conceptele referitoare la caracteristicile evoluției, diagnosticului și tratamentului CU sunt unanim acceptate. În această lucrare sunt utilizate definițiile și conceptele adoptate, în principal, de către Consensul European privind Diagnosticul și Tratamentul CU [250].

**Extinderea** procesului patologic (localizarea) în cazul CU a fost evaluată conform tabloului endoscopic sau, mai rar, radiologic al bolii, și a fost împărțită în cinci variante:

- proctită – afecțiunea rectului;
- proctosigmoidită – leziunea rectului cu implicarea segmentului sigmoid al colonului;
- colită pe stânga – leziunea segmentului distal al colonului până la unghiul splenic;
- subtotală – leziune care se extinde peste unghiul splenic;
- colită totală - implicarea tuturor segmentelor colonului.

Pentru a studia factorii de risc ai evoluției nefavorabile a colitei ulcerose, extinderea procesului patologic a fost împărțită în 2 variante:

- colită distală (proctită și proctosigmoidită);
- colită extinsă (pe stânga, subtotală și totală).

Evoluția bolii (în literatura engleză - *longitudinal pattern, behavior, evolution*) poate fi:

- recidivantă cu acutizări rare,  $\leq 1$  dată pe an;
- recidivantă cu acutizări frecvente,  $\geq 2$  ori pe an;
- continuă progresivă, caracterizată prin activitate continuă, fără perioade de remisiune de peste 6 luni.

Recidivele bolii pot avea trei grade de severitate: ușoară, moderată și severă. În descrierea gradului de severitate cuvântul „recidiv” este, de regulă, omis, și astfel se vorbește despre activitatea CU, subînțelegând activitatea bolii la un moment anumit. Gradul de activitate al CU (severitatea recidivei) se determină în paralel după două clasificări: clasificarea

modificată Truelove & Witts (tab. 4.1.) și clasificarea Mayo (tab. 4.2.). Modificarea clasificării Truelove & Witts constă în excluderea datelor de laborator (VSH, proteina C-reactivă etc.) și includerea datelor clinice adăugătoare, ce permit diferențierea gradului de activitate al CU fără examene de laborator. Gradului ușor de activitate îi corespunde suma punctelor de la 3 la 5, gradului mediu – de la 6 la 10, gradului sever de acutizare - mai mare de 11. Suma punctelor 2 sau mai puțin indică la remisiunea clinică a bolii.

**Remisiunea clinică** a bolii (absența tuturor semnelor clinice ale bolii active) nu corespunde întotdeauna remisiunii endoscopice: în lipsa acuzelor și simptomelor obiective ale bolii pot persista semnele inflamației la investigarea endoscopică (edem, hiperemie, eroziuni). **Remisiunea completă** a bolii a fost diagnosticată în absența tuturor semnelor clinice și endoscopice ale CU.

Tabelul 4.1

**Clasificarea modificată a activității colitei ulceroase după Truelove & Witts**

Indicele	Punctele				
	0	1	2	3	4
Nr. de defecații în 24 de ore	1-2	3-4	5-6	7-9	10
Nr. de defecații nocturne	nu	da			
Sânge în fecalii	nu	rar	50% din defecații	la fiecare defecație	
Chemări imperioase la defecații	nu	da			
Dureri abdominale	nu	ușoare	moderate	puternice	
Starea generală	foarte bună	bună	satisfăcătoare	severitate medie	severitate înaltă
Necesitatea preparatelor antidiareice	nu	da			
Încordarea mușchilor peretelui abdominal	nu	ușoară sau moderată, localizată	ușoară sau moderată, difuză	exprimată	

Tabelul 4.2

## Clasificarea modificată a activității colitei ulcerose după Mayo

Indicele	0	1	2	3
Nr. de defecații în 24 de ore	obișnuit	cu 1-2 defecații mai mult	cu 3-4 defecații mai mult	cu 5 defecații mai mult
Sânge în scaun	nu	urme de sânge în mai puțin de 50% din defecații	sânge în 50% din defecații	eliminarea sângelui fără scaun
Starea generală	în normă	boală ușoară	boală moderată	boală severă
Tabloul endoscopic	în normă sau boală neactivă	hiperemie, desen vascular șters, mucoasa ușor traumabilă	hiperemie exprimată, desenul vascular lipsește, eroziuni	ulcerații, hemoragii spontane

**Remisiunea instabilă** este caracterizată prin acutizarea precoce a bolii, într-o perioadă mai mică de 3 luni după realizarea remisiunii clinice a bolii. **Recidiva precoce** (early relapse), de regulă, denotă ineficiența terapiei de inițiere și menținere.

Dezvoltarea **hormonodependenței** s-a constatat în cazul:

- imposibilității de a reduce doza de corticosteroizi sub 10 mg/zi în raport cu prednisolonul timp de 3 luni;
- imposibilității anulării tratamentului de menținere cu corticosteroizi pe parcursul unei perioade mai mari de 6 luni;
- dezvoltării acutizării într-o perioadă mai mică de 3 luni după întreruperea tratamentului cu corticosteroizi.

#### 4.2. CARACTERISTICA GRUPULUI DE STUDIU

În perioada de studiu, 448 de pacienți au fost diagnosticați cu boli inflamatorii intestinale (> 50% din toți pacienții cu BII, aflați la evidența medicală în Republica Moldova): 396 de pacienți (88,4%) - cu colită ulceroasă, 43 de pacienți (9,6%) - cu boala Crohn și 9 pacienți (2,0%) - cu colită nediferențiată (fig. 4.1). Astfel, raportul dintre CU:BC în studiul nostru a constituit 9,2:1.

La 306 bolnavi de CU s-a reușit de a urmări dinamica bolii în decurs de 5 ani, acești pacienți constituind grupul principal de monitorizare. Vârsta

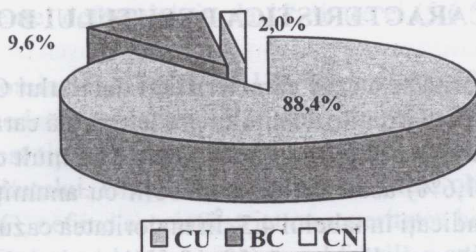


Fig. 4.1. Repartizarea pacienților cu boli inflamatorii intestinale.

pacienților la momentul includerii în studiu a variat de la 16 până la 77 de ani ( $43,2 \pm 13,2$  în mediu). Se remarcă o prevalență ușoară a femeilor în grupul de studiu: 169 (55,2%) și 137 (44,8%), ceea ce corespunde distribuției populației după sex în Republica Moldova: 51,9% femei și 48,1% bărbați ( $p > 0,05$ ). Raportul pacienților de sex feminin și masculin a fost de 1,2:1.

Vârsta pacienților la debutul bolii a variat de la 11 la 77 ani, vârsta medie  $38,5 \pm 13,4$  ani, mediana – 37,5 ani. N-au fost depistați bolnavi cu vârsta la debutul bolii  $\leq 10$  ani. La 23 de bolnavi (7,5%) boala a debutat până la vârsta de 20 de ani. La cel mai mare număr de pacienți (220, 71,9%), vârsta la debutul bolii a oscilat de la 21 până la 50 de ani, iar incidența de vârf (86; 28,1%) - la vârsta de 31 - 40 de ani (fig. 4.2). În studiul nostru n-a fost depistată a doua incidență de vârf la vârsta de 50 de ani, descrisă în unele studii epidemiologice europene [128].

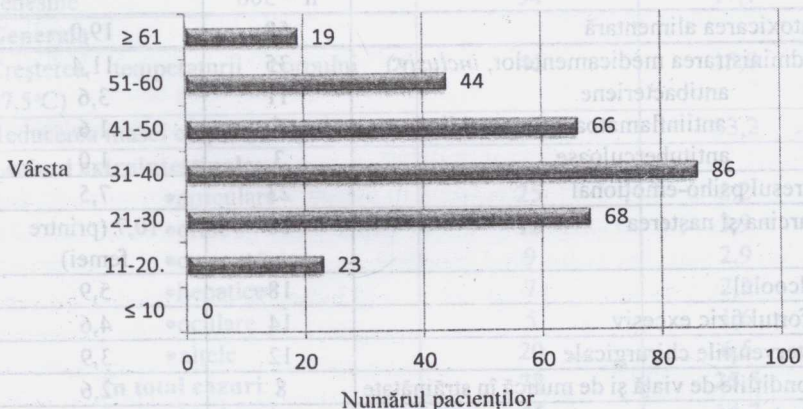


Fig. 4.2. Repartizarea pacienților în funcție de vârsta la debutul bolii.

### 4.3. CARACTERISTICA DEBUTULUI BOLII

O atenție sporită se atrage caracteristicii debutului CU deoarece se presupune că particularitățile debutului predetermină caracterul evoluției acesteia pe parcursul unui timp îndelungat. Mai mult de jumătate din pacienți (158; 51,6%) asociază debutul bolii cu anumiți factori (unul sau mai mulți), indicați în tabelul 4.3. În majoritatea cazurilor asemenea factori sunt intoxicarea alimentară (58; 19,0%) și administrarea medicamentelor (35; 11,4%). În studiul nostru, la mai multe femei (18; 10,7% din femei) boala a debutat în timpul sau după naștere: în 16 cazuri – după naștere, în 1 caz – în trimestrul III de sarcină și în 1 caz – după avortul spontan.

Principala acuză a pacienților în debutul bolii este diareea și prezența sângelui în masele fecale (tab. 4.4.). În cele mai multe cazuri, diareea a fost asociată cu eliminarea vizibilă a sângelui. La 54 de pacienți din cei 259 cu diaree (fiecare al cincilea) sângele în scaun a apărut la 14-30 zile de la debutul bolii. La 47 de pacienți (15,4%) primul simptom a fost eliminarea rectală de sânge cu sau fără mase fecale, fără

Tabelul 4.3

Frecvența factorilor care provoacă debutul bolii

Factorul	Numărul de cazuri n = 306	% din numărul total al bolnavilor
Intoxicarea alimentară	58	19,0
Administrarea medicamentelor, inclusiv:	35	11,4
antibacteriene	11	3,6
antiinflamatoare nesteroidiene	5	1,6
antituberculoase	3	1,0
Stresul psiho-emoțional	23	7,5
Sarcina și nașterea	18	10,7 (printre femei)
Alcoolul	18	5,9
Efortul fizic excesiv	14	4,6
Intervențiile chirurgicale	12	3,9
Condițiile de viață și de muncă în străinătate	8	2,6
Altele	13	4,2

creșterea frecvenței defecației, iar la 17 dintre ei (5,6 %) – în asociere cu constipația.

Dureri abdominale au remarcat 124 de pacienți (40,5%), de regulă, la activitatea moderată și înaltă a CU (117 din 124; 94,4%), în timp ce tenesmele au fost tipice pentru leziunea distală, indiferent de gradul de severitate al debutului. Creșterea temperaturii a fost observată la 46 de pacienți (15,0 %), nefiind asociată strict cu severitatea bolii sau răspândirea leziunilor. De exemplu, temperatura subfebrilă a apărut la 9 pacienți cu colită distală cu nivel de activitate moderat.

Manifestările extraintestinale ale CU au fost diagnosticate la 45 de pacienți (14,7 %), de regulă, la pacienții tineri: 29 din 45 de pacienți (64,4%) - la vârsta de până la 30 de ani și 7 (15,6%) - de la 31 până la 40

Tabelul 4.4

## Frecvența simptomelor principale ale CU în debutul bolii

Simptomele	Numărul cazurilor n = 306	% din numărul total de bolnavi
<b>Intestinale</b>		
Diaree	259	84,6
Constipație	17	5,6
Eliminări de sânge	272	88,9
Dureri în abdomen înaintea defecației	124	40,5
Tenesme	34	11,1
<b>Generale</b>		
Creșterea temperaturii corpului ( $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$ )	46	15,0
Reducerea masei corpului	163	53,2
<b>Leziuni extraintestinale:</b>		
•articulare	25	8,2
•orale	12	3,9
•cutanate	9	2,9
•hepatice	7	2,3
•oculare	5	1,6
•altele	20	6,5
<b>În total cazuri</b>	<b>78</b>	<b>25,5</b>
<b>În total bolnavi</b>	<b>45</b>	<b>14,7</b>

de ani. În grupul de vârstă mai mare (mai mare de 51 de ani) manifestările sistemice s-au înregistrat numai la o singură pacientă. Simptomele extraintestinale s-au întâlnit, de regulă, în diverse asocieri și mai rar ca o manifestare sistemică unică. Astfel, cel mai frecvent s-au întâlnit leziunile articulare (25; 8,2%), care doar la 9 pacienți au fost unica manifestare extraintestinală, celelalte 14 cazuri fiind asociate cu leziuni orale (6), simptome oculare (2), cutanate (5), hepatice (2), altele (7) în diferite asocieri. Stomatita aftoasă la 2 pacienți a fost unica manifestare extraintestinală diagnosticată, iar la 10 pacienți ea a fost asociată cu alte manifestări sistemice. O situație similară s-a constatat și pentru alte manifestări extraintestinale. Sindromul hipertermic cu temperatura corpului mai înaltă de 38°C, sindromul edematos, nefropatia etc. au fost diagnosticate la 20 de pacienți (6,5%) (deseori, în asocieri cu alte manifestări).

La mai mult de jumătate din pacienți s-a observat un debut treptat (201; 65,7%) și un grad ușor de activitate (157; 51,3%) a CU (tab. 4.5). Debutul acut al bolii a fost diagnosticat la 26 de pacienți (8,5%), la 23 (7,5%) activitatea înaltă a CU fiind observată din prima zi a bolii.

La prima examinare endoscopică (mai rar radiologică), la majoritatea pacienților (174; 56,9 %) s-a constatat localizarea distală a procesului inflamator. Formele extinse au fost diagnosticate la 97 de pacienți (31,7 %), inclusiv la 76 (24,8 %) – colită pe stânga, la 14 (4,6 %) – leziunea subtotală și la 7 (2,3 %) – leziunea totală a colonului. În toate cazurile de leziune totală, colita ulceroasă a fost diagnosticată la mai mult de 6 luni de la debutul bolii la persoanele cu vârste cuprinse între 17 - 26 de ani. La toți pacienții a fost stabilit debutul moderat sau sever al bolii și la toți nu a fost obținută remisiunea bolii în primele 6 luni din cauza adresării tardive (1 persoană) și a diagnosticului greșit (colită infecțioasă - 6 pacienți), care a dus la tratamentul inadecvat în debut.

Complicația cea mai frecventă în debutul CU a fost hemoragia gastrointestinală inferioară (29; 9,5%), prezentă în toate formele de debut ale bolii, mai des la un grad moderat de activitate a CU (19 pacienți din 29; 65,5%) și în debutul subacut (12 din 29; 41,4%). La 15 pacienți (4,9%) au fost diagnosticate leziunile zonei anorectale (paraproctita, abcesul). În primele luni ale bolii n-au fost înregistrate astfel de complicații cum ar fi perforarea, dilatarea toxică a colonului și n-a fost efectuată colectomia.

Tabelul 4.5

## Caracteristicile clinice ale debutului bolii

Caracteristica	Numărul cazurilor n = 306	% din numărul total al pacienților
Severitatea debutului bolii:		
• ușoară	157	51,3
• moderată	126	41,2
• gravă	23	7,5
Caracterul dezvoltării:		
• acut	26	8,5
• subacut	79	25,8
• treptat	201	65,7
Localizarea în debut:		
• distală (proctită, proctosigmoidită)	100	32,7
• extensivă (colită pe stângă, subtotală, totală)	16	5,2
• informația lipsește	190	62,1
Localizarea la confirmarea diagnosticului:		
• distală (proctită, proctosigmoidită)	174	56,9
• extensivă (colită pe stângă, subtotală, totală)	97	31,7
• informația lipsește	35	11,4
Complicații, inclusiv:	80	26,1
• hemoragie	29	9,5
• leziuni anale	15	4,9

Presupunem că asupra evoluției bolii exercită un impact semnificativ calitatea asistenței medicale în debutul bolii și durata până la obținerea unei remisiuni stabile. Specificul managementului pacienților în debutul bolii este reprezentat în tabelul 4.6. După cum se vede din tabelul 4.6, 50,0 % din pacienți au solicitat asistența medicală pe parcursul primei luni a bolii, însă diagnosticul corect a fost stabilit doar pentru 16,7 % din pacienți. La 117 pacienți (38,2 %, mai mult decât la fiecare al treilea) diagnosticul a fost stabilit peste 6 luni de la debut și mai târziu, din care la 83 de pacienți (27,1%, mai mult decât la fiecare al patrulea) – peste 12 luni. La 26 de pacienți (8,4%) diagnosticul de CU a fost stabilit în perioada



de la 3 până la 9 ani de la debutul bolii (de regulă, la pacienții cu forme ușoare de CU).

La prima investigație și consultație medicală diagnosticul de CU a fost stabilit doar la unul din cinci pacienți (62; 20,3%). Mai frecvent (89; 29,1%) au fost diagnosticați hemoroizii, la 7 pacienți cu această ocazie fiind efectuate intervenții chirurgicale (hemoroidectomia sau ligaturarea), care în toate cazurile au înrăutățit evoluția bolii (caz clinic 4.1.).

**Caz clinic 4.1.** Pacientul Eugen S., anul nașterii 1958, s-a adresat pentru prima dată la Clinica medicală nr. 4 în aprilie 2009, acuzând diaree sanguinolentă, scaun frecvent, 5-6 ori pe zi, semiofor-

Tabelul 4.6

**Particularitățile managementului pacienților la debutul bolii**

Caracteristica	Numărul cazurilor n = 306	% din numărul total al bolnavilor
Durata până la consultația medicului:		
< 1 lună	153	50,0
≥ 1 și ≤ 6 luni	96	31,4
> 6 luni	57	18,6
Durata până la confirmarea diagnosticului și începutul terapiei specifice:		
< 1 lună	51	16,7
≥ 1 și ≤ 6 luni	138	45,1
> 6 luni	117	38,2
Diagnosticul în debutul bolii:		
• CU	62	20,3
• infecție intestinală acută	67	21,9
• hemoroizi	89	29,1
• altele (sindromul intestinului iritat, pancreatită etc.)	88	28,8
Tratamentul în debutul bolii:		
• adecvată	59	19,3
• inadecvată, inclusiv:	247	80,7
• hemoroidectomia, polipectomia	8	2,6

mat, de fiecare dată cu sânge și mucus, tenesme, oboseală. Se consideră bolnav din toamna anului 2007, când pentru prima dată a observat eliminări nesemnificative de sânge în masele fecale. La medic nu s-a adresat, considerând simptomele o agravare a bolii hemoroidale. Timp de 5-6 zile a administrat supozitoare antihemoroidale. Starea s-a ameliorat treptat și timp de o lună practic s-a normalizat. A doua oară a observat sânge în masele fecale în primăvara anului 2008. A repetat de sine stătător cura de tratament cu supozitoare. Efectul a fost lent, dar pozitiv. La următoarea acutizare, în decembrie 2008, s-a adresat la medici. A fost examinat de un proctolog într-un centru medical privat care i-a prescris un tratament combinat local. Starea pacientului nu s-a ameliorat, acesta acuzând rectoragii moderate, tendință de constipație. Pentru redresarea situației, în martie și repetat în aprilie 2009, s-a efectuat ligatura nodulilor hemoroizi. După ultima intervenție chirurgicală starea pacientului s-a agravat semnificativ: scaun frecvent, până la 5-6 ori pe zi, inclusiv în timpul nopții, cantitatea de sânge și mucus în masele fecale a crescut. La rectoromanoscopie s-au depistat leziuni erozive și ulceroase ale rectului.

Datele obiective din partea organelor interne fără modificări semnificative. La palpare dureri în fosa iliacă stângă; colonul sigmoid și segmentul descendent al intestinului gros spasmate, dureroase. La colonoscopie s-au depistat edeme, lipsa desenului vascular, sângerarea de contact, eroziuni și ulcere multiple de la rect și până la treimea mijlocie a colonului ascendent.

A fost stabilit diagnosticul de CU cu evoluție recidivantă, acutizare cu grad moderat de activitate cu afectarea hemicolonului stâng.

S-a administrat salofalc în clisme, 2 g/zi, și în pastile, 2 g/zi. Starea pacientului s-a ameliorat simțitor în prima săptămână de tratament, pacientul fiind trecut treptat la o terapie de menținere - 1,5 g mesalazină pe zi. Din iunie 2009 (peste 2 luni) a întrerupt tratamentul de sine stătător. Monitorizarea ulterioară a arătat că acutizarea următoare a bolii a survenit peste 6 luni (ianuarie 2010) de la sistarea tratamentului. A reluat tratamentul, apoi a urmat terapia de menținere, 1,5 g de mesalazină, timp de 6 luni. Până în decembrie 2011 la pacient s-a atestat o remisiune stabilă a CU.

La 67 de pacienți (21,9%) cu un grad moderat sau înalt de activitate în debutul bolii s-a diagnosticat infecția acută intestinală și, de regulă, s-a administrat terapia cu antibiotice care n-a ameliorat starea pacienților, în schimb a amânat termenii de administrare a terapiei specif[ic]e.

#### 4.4. CARACTERISTICA PRIMULUI AN DE BOALĂ

Indiferent de tratamentul efectuat, remisiunea clinică pe parcursul unei luni de la debutul CU a fost observată la 71 pacienți (23,2%), iar în perioada de la 1 până la 6 luni - la 152 (49,7%). La 83 pacienți (27,1%) remisiunea nu a fost obținută în decurs de 6 luni și mai mult (tab. 4.7).

Tabelul 4.7

Caracteristica clinică a primului an de boală

Caracteristica	Numărul cazurilor n = 306	% din numărul total de bolnavi
Durata până la remisiune:		
< 1 lună	71	23,2
≥ 1 și ≤ 6 luni	152	49,7
> 6 luni	83	27,1
Durata terapiei de menținere după debut:		
< 1 lună	245	80,1
≥ 1 și ≤ 6 luni	49	16,0
> 6 luni	12	3,9
Durata până la prima acutizare:		
≤ 6 luni	132	43,1
> 6 și ≤ 12 luni	126	41,2
> 12 luni	48	15,7
Frecvența acutizării:		
0 (remisiune)	48	15,7
1/an	122	39,9
≥ 2/an	136	44,4
inclusiv,		
lipsa remisiunii clinice stabile	11	3,6
evoluția neîntrerupt progresivă	9	2,9

Majoritatea pacienților, după prima remisiune, n-au urmat terapia adecvată de menținere: 245 (80,1%) n-au administrat tratamentul după ameliorarea stării sau l-au administrat mai puțin de o lună, ceea ce nu este suficient pentru a obține o remisiune stabilă, completă, inclusiv endoscopică. Caracterul inadecvat al tratamentului în debutul bolii și lipsa terapiei de menținere a condiționat, probabil, frecvența înaltă a acutizării precoce: la 132 de pacienți (43,1%) exacerbarea s-a înregistrat pe parcursul primelor 6 luni după remisiune și încă la 126 (41,2%) - în primele 12 luni. Astfel, remisiunea în decurs de mai bine de un an s-a păstrat doar la 48 de pacienți (15,7%).

Pe parcursul primului an de boală, la 122 de pacienți (39,9%) a fost înregistrată o singură exacerbare, la 136 (44,4%) - două sau mai multe acutizări și la 20 de pacienți (6,5%) - nu s-au observat perioade stabile de remisiune clinică. Din 20 pacienți doar la 9 (2,9%) se poate vorbi despre evoluția severă neîntrerupt progresivă cu dezvoltarea rezistenței la tratament. La ceilalți 11 pacienți (3,6%) nu s-a obținut o remisiune stabilă la activitatea ușor-moderată a bolii din cauza tratamentului inadecvat sau a refuzului de la tratament (caz clinic 4.2.).

**Caz clinic 4.2.** Pacientul Gheorghe B., anul nașterii 1952, felcer. S-a adresat pentru prima dată la Clinică în aprilie 2008, acuzând scaun frecvent, 6-8 ori pe zi, neoformat, cu urme de sânge, mucus; dureri periodice în fosa iliacă stângă înainte de defecare; tenesme, creșterea temperaturii corpului până la 37,5°C, slăbiciune generală.

Primele simptome ale bolii au apărut în ianuarie 2007. Frecvența scaunului și durerile abdominale le-a asociat cu abuzul alimentar de sărbători, luând de sine stătător preparate enzimatice și antispastice. A survenit o oarecare ameliorare, însă o lună mai târziu au reapărut scaunele frecvente, neoformate, fără sânge vizibil, cu mucus. Levomicetina și probioticele au ameliorat starea. Peste 1,5 luni, după un stres psiho-emoțional și consum excesiv de alcool, starea din nou s-a agravat și pentru prima dată a apărut sânge vizibil în scaun. S-a adresat la medic, dar a refuzat examenul endoscopic administrând tratament homeopatic, pe fondul căruia a observat la început o agravare a stării, apoi o oarecare ameliorare. Întrucât în scaun s-a păstrat sângele, s-a adresat iarăși medicilor. S-a efectuat colonoscopia și s-a stabilit diagnosticul de colită ulceroasă cu afectarea rectului și a treimii inferioare a colonului sigmoid. A luat mesalazină timp

de 3 săptămâni, câte 2 g pe zi, apoi a întrerupt tratamentul de sine stătător. Ulterior, practic lunar, starea se agrava cu care scop lua în cure scurte, de 5-7 zile, mesalazină. Niciodată n-a obținut o remisiune clinică stabilă și n-a administrat tratamentul de menținere. În noiembrie 2007 (peste 11 luni de la debutul bolii) starea sănătății s-a agravat din nou. Pacientul lua câte 1,5 g de salofalc în comprimate, iar din decembrie, din lipsă de efect, suplimentar a administrat clisme cu salofalc (2g). Cu toate acestea, până în aprilie 2008 nu s-a obținut o remisiune stabilă.

Colonoscopia, efectuată în aprilie 2008, a pus în evidență leziuni erozive ulceroase în rect și colonul sigmoid, puroi și mase necrotice în lumenul intestinal. La examinarea bacteriologică a scaunului s-a depistat *E. coli* hemolizantă în titruri înalte. Analiza generală a sângelui a arătat leucocitoză ( $10,4 / \text{mm}^3$ ) cu o deviere a leucoformulei spre stânga ( $n/s - 13\%$ ).

Diagnosticul: CU cu evoluție frecvent recidivantă, activitate moderată, cu afectarea segmentului rectosigmoid. Infecție intestinală secundară.

Astfel, la un debut treptat ușor al CU, în decurs de 14 luni nu s-a obținut o remisiune clinică stabilă. Activitatea constantă a bolii în acest caz a fost provocată nu de severitatea procesului patologic, ci de tratamentul neadecvat care a condiționat o agravare treptată a evoluției bolii și asocierea infecției intestinale secundare.

Tabelul 4.8

## Frecvența factorilor care au provocat prima acutizare a CU

Factorul	Numărul cazurilor n = 306	% din numărul total al bolnavilor
Nerespectarea dietei și/sau consumul de alcool	18	5,9
Stresul psiho-emoțional	18	5,9
Administrarea medicamentelor, inclusiv:		
antibacteriene	12	3,9
preparate antiinflamatorii	2	0,7
nesteroidiene	4	1,3
Efortul fizic excesiv	15	4,9
Intervenții chirurgicale	9	2,9
Condiții de viață și de muncă în străinătate	3	1,0
Altele	14	4,6

Din pacienții incluși în studiu doar 58 (19,0%) au indicat cauza posibilă sau cauzele de exacerbare: nerespectarea dietei (de regulă, „bucatele de la banchet” și consumul băuturilor alcoolice), situațiile de stres (18 cazuri, 5,9 %), efortul fizic excesiv (15; 4,9%) înainte de acutizarea CU (tab. 4.8).

La cei mai mulți dintre pacienți, la prima acutizare s-a stabilit un nivel moderat de activitate (145; 47,4%), iar la 23 de pacienți (7,5%) – un nivel sever (tab. 4.9). Distribuirea gradului de activitate în această perioadă se deosebea semnificativ de cea în debutul bolii prin reducerea numărului de pacienți cu activitate ușoară a CU și creșterea numărului de pacienți cu un grad moderat de activitate a CU. Raportul activitate ușoară/ moderată/înaltă în debut era de 6,8/5,5/1, iar la prima acutizare – 3,9/6,3/1 ( $p < 0,001$ ).

Tabelul 4.9

## Caracteristicile clinice ale primei acutizări

Caracteristica	Numărul cazurilor n = 306	% din numărul total al bolnavilor
Gradul de activitate al primei acutizări:		
• ușor	90	29,4
• moderat	145	47,4
• sever	23	7,5
• remisiune	48	15,7
Localizarea la prima acutizare:		
• distală(proctită, proctosigmoidită)	127	41,5
• extinsă (colită pe stânga, subtotală, totală)	96	31,4
• informația lipsește	35	11,4
• remisiune	48	15,7
Complicații (pacienți în total),		
• inclusiv:	33	10,8
• hormonodependența	17	5,5
• colectomia	2	0,7
Tratamentul		
• corticosteroizi sistemici	73	23,9
• corticosteroizi locali	15	4,9
• citostatice	2	0,7

De asemenea, în primul an de boală s-a schimbat esențial localizarea procesului inflamator. La 127 pacienți (41,5%) s-a menținut localizarea distală, iar 96 pacienți (31,4%) au fost diagnosticați cu colită extinsă, raportul forma distală/extinsă a fost 6,25/1 la debutul bolii și 1,3/1 în perioada descrisă ( $p < 0,001$ ).

La analiza complicațiilor în dinamica bolii o atenție deosebită s-a acordat așa-numitelor complicații evolutive care reprezintă „rezultatul” evoluției îndelungate a bolii. La acestea se referă: dezvoltarea hormonodependenței, efectuarea colectomiei de divers volum, formarea colonului afuncțional (tub inert), amiloidoza secundară, dezvoltarea cancerului de colon etc. Ultimele trei complicații n-au fost înregistrate în primul an de boală. Dependența de hormoni s-a dezvoltat la 17 pacienți (5,5%), totodată numai 2 pacienți au luat citostatice, 2 pacienți (0,7%) au fost supuși colectomiei: într-un caz – din cauza hemoragiei acute masive, iar în celălalt - în legătură cu hormonorezistența și ineficiența terapiei medicamentoase efectuate.

Pe parcursul primului an de boală s-a schimbat esențial tabloul manifestărilor extraintestinale în comparație cu debutul bolii. N-au fost înregistrate cazuri de afectare a pielii și mucoasei bucale, doar la 2 pacienți în timpul acutizării s-a diagnosticat afectarea ochilor (tab. 4.10). În același timp s-a mărit numărul de pacienți cu artropatie (de la 8,2% la 12,4%), totodată cel mai frecvent fiind diagnosticate oligoartropatiile periferice (25; 8,2%), a căror evoluție este în strânsă legătură de activitatea CU. Creșterea numărului de hepatopatii (de la 2,3% la 5,6%), ține probabil, nu numai de activitatea bolii, dar și de complicațiile terapiei medicamentoase efectuate.

**Concluzie.** La majoritatea pacienților (49,7%), în primele 6 luni de la debutul bolii s-a obținut remisiunea clinică, indiferent de tratamentul administrat. Cu toate acestea, ca urmare a faptului că majoritatea pacienților (80,1%) n-au administrat tratamentul de menținere, la 43,1% din pacienți s-a înregistrat o agravare a bolii deja în primele 6 luni după obținerea remisiunii. Remisiunea pe termen lung, în decurs de mai mult de 12 luni, s-a obținut doar la 15,7% din pacienți. Aproape la jumătate din pacienți (44,4%) s-a diagnosticat mai mult de o acutizare în primul an de boală. Mai mult decât atât, în timpul acutizării s-a înrăutățit severitatea CU în comparație cu debutul bolii:

Tabelul 4.10

**Manifestările extraintestinale în primul an de boală**

<b>Manifestările extraintestinale</b>	<b>Numărul cazurilor n = 306</b>	<b>% din numărul total de bolnavi</b>
Articulare:	38	12,4
• artropatii centrale (sacroileită, spondilită anchilozantă)	11	3,6
• artropatii periferice (oligoartrite, poliartrite)	25	8,2
	2	0,7
Orale	0	0,0
Cutanate	0	0,0
Hepatice	17	5,6
Oculare (iridociclită, uveită)	2	0,7
Altele	20	6,5
Total cazuri	77	25,2
Total bolnavi	52	17,0

- în debut raportul activității ușoară/moderată/înaltă a CU a fost 6,8/5,5/1, iar la prima acutizare - 3,9/6,3/1 ( $p < 0,001$ );

- în debut raportul colită distală/extinsă a fost 6,25/1, iar în caz de acutizare - 1,3/1 ( $p < 0,001$ );

- în acutizare fiecare al patrulea pacient necesita terapie hormonală (23,9% - cu corticosteroizi sistemici și 4,9% - locali), în timp ce la debutul bolii hormonii se administrau doar la 11,1% din pacienți ( $p < 0,001$ ).

Astfel de manifestări extraintestinale, cum ar fi leziunile oculare (0,7%), cutanate (0,0%) și orale (0,0%) nu sunt caracteristice pentru această perioadă a bolii, și, în același timp, mai frecvent sunt diagnosticate artropatiile (12,4% comparativ cu 8,2%) și hepatopatiile (5,6% și 2,3%).

În legătură cu evoluția severă a bolii, hormonodependența s-a dezvoltat la 6,6% din pacienți, iar la 2 pacienți s-a efectuat colectomia în primul an de boală.



#### 4.5. CARACTERISTICILE EVOLUȚIEI COLITEI ULCEROASE PE PARCURSUL A 5 ANI DE MONITORIZARE

Următorii cinci ani de boală au arătat că sunt posibile diferite variante de evoluție a CU. La majoritatea pacienților (88,9%) boala a avut o evoluție recidivantă. 55 de pacienți (18,0%) au asociat acutizarea în primii cinci ani de boală cu unul sau mai mulți factori cauzali (tab. 4.11), ceea ce în mod semnificativ nu diferă de datele primului an de boală ( $p > 0,05$ ). Cele mai frecvente cauze sunt cele care anticipează acutizările cu nerespectarea dietei (35; 11,4%), situațiile de stres (19; 6,2%) și efortul fizic excesiv (15; 4,9%).

Tabelul 4.11

Frecvența factorilor care au provocat acutizarea CU în primul an de boală și pe parcursul a cinci ani de monitorizare

Factorul	Numărul cazurilor (% din numărul total al pacienților)		P
	Primul an de boală n = 306	1 - 5 ani de boală n = 306	
Nerespectarea dietei și/sau consumul de alcool	18 (5,9%)	35 (11,4%)	< 0,05
Stresul psiho-emoțional	18 (5,9%)	19 (6,2%)	> 0,05
Administrarea medicamentelor, inclusiv: antibacteriene	12 (3,9%) 2 (0,7%)	10 (3,35) 3 (1,0%)	> 0,05 > 0,05
AINS	4 (1,3%)	2 (0,7%)	> 0,05
Efortul fizic excesiv	15 (4,9%)	15 (4,9%)	> 0,05
Intervenții chirurgicale	9 (2,9%)	4 (1,1%)	> 0,05
Condiții de viață și de muncă în străinătate	3 (1,0%)	2 (0,7%)	> 0,05
Altele	14 (4,6%)	14 (4,6%)	> 0,05
În total bolnavi	58 (19,0%)	55 (18,0%)	> 0,05

Pe parcursul a 5 ani de monitorizare, aproape la jumătate din pacienți (150; 49,0%) s-a înregistrat o evoluție relativ favorabilă cu recidive rare - o dată pe an sau mai rar (tab. 4.12). Evoluția frecvent recidivantă a

fost diagnosticată la 122 pacienți (39,9%), inclusiv la 5 pacienți (1,6%) – neîntrerup progresivă, ceea ce la 4 pacienți a dus la colectomie (peste 2-3 ani de la debutul bolii), iar la 1 pacient formarea „tubului inert”, 34 (11,1%) de pacienți se aflau în stare de remisiune clinică sau aveau perioade scurte de acutizare cu evoluții autolimitante, în timpul cărora nu se adresau la medic și nu administrau tratament.

Acutizarea CU la unul și același pacient poate avea diferite grade de activitate în anumite perioade ale bolii. După gradul maxim de activitate, diagnosticat pe o perioadă de cinci ani, la majoritatea pacienților a fost înregistrat un nivel moderat de activitate a CU (172; 56,2%); acutizări severe au fost diagnosticate la un număr relativ mic de pacienți - 33 (10,8%), exacerbarea a rămas la nivelul ușor de activitate la 67 de persoane (21,9%). În mediu, gradul acutizărilor a devenit mai sever comparativ cu primul an al bolii ( $p < 0,05$ ).

Tabelul 4.12

**Caracteristicile clinice ale CU în primul an de boală și  
în următorii 5 ani de monitorizare**

Factorul	Numărul cazurilor, (% din numărul total al pacienților)		p
	Primul an de boală n = 306	1 - 5 ani de boală n = 306	
Frecvența acutizărilor în mediu: 0 (remisiune) ≤ 1 dată pe an ≥ 2 ori pe an	48 (15,7%) 122 (39,9%) 136 (44,4%)	34 (11,1%) 150 (49,0%) 122 (39,9%)	< 0,05
Gradul maxim al activității acutizărilor: • ușoară • moderată • severă • remisiune	90 (29,4%) 145 (47,4%) 23 (7,5%) 48 (15,7%)	67 (21,9%) 172 (56,2%) 33 (10,8%) 34 (11,1%)	< 0,05
Localizarea maximă în caz de acutizare: • distală (proctită, proctosigmoidită) • extinsă (colită pe stânga, subacută, subtotală, totală) • informația lipsește • remisiune	127 (41,5%) 96 (31,4%) 35 (11,4%) 48 (15,7%)	121 (39,5%) 151 (49,4%) 0 (0,0%) 34 (11,1%)	< 0,001

continuare tab. 4.12

Complicații:			
• hormonodependență	17 (5,5%)	45 (14,7%)	< 0,001
• colectomie	2 (0,7%)	12 (3,9%)	< 0,05
• „tub inert”	0 (0,0%)	5 (1,6%)	> 0,05
• stenoază	0 (0,0%)	5 (1,6%)	> 0,05
• pseudopolipoză pronunțată	0 (0,0%)	26 (8,5%)	< 0,001
• cancerul intestinului	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
• altele (leziuni anorectale cronice, sepsis etc.)	24 (7,8%)	29 (9,5%)	> 0,05
Total cazuri	43 (14,1%)	122 (39,9%)	< 0,001
Total bolnavi	33 (10,8%)	79 (25,8%)	< 0,001
Terapia de inducție:			
• corticosteroizi sistemici	73 (23,9%)	144 (47,1%)	< 0,001
• corticosteroizi locali	15 (4,9%)	18 (5,9%)	> 0,05
• citostatice	2 (0,8%)	6 (2,0%)	> 0,05
Terapia de menținere:			
• corticosteroizi sistemici	175 (57,2%)	232 (75,8%)	< 0,001
• corticosteroizi locali	50 (16,3%)	77 (25,2%)	< 0,05
• citostatice	0 (0,0%)	0 (0,0%)	-
	2 (0,7%)	6 (2,0%)	> 0,05

Localizarea distală a CU s-a menținut la 121 pacienți (39,5%), în timp ce formele extinse au devenit mai frecvente, fiind diagnosticate la 151 pacienți (49,4% comparativ cu 31,4%,  $p < 0,001$ ). Mult mai frecvent au fost diagnosticate complicațiile: 79 de pacienți (25,8% fiecare al patrulea pacient) comparativ cu 33 (10,8%) în primul an de boală ( $p < 0,001$ ). La 45 de pacienți (14,7%) s-a dezvoltat hormonodependența, 12 pacienți (3,9%) au fost supuși colectomiei. Agravarea bolii în grupul de studiu se confirmă și prin faptul că un număr mai mare de pacienți au necesitat terapie hormonală. Astfel, pentru inducția remisiunii au luat corticosteroizi sistemici 144 pacienți (47,1%), față de 73 de pacienți, 23,9% ( $p < 0,001$ ) în primul an al bolii.

Citostatice (azatioprină și metotrexat) au luat 6 pacienți (2,0%), ceea ce, probabil, nu reflectă necesitatea reală în tratament imunosupresiv de menținere, deoarece un număr mare de pacienți urmau terapia de menținere cu corticosteroizi sistemici (77, 25,2%).

Datele despre manifestările extraintestinale pe parcursul a cinci ani de monitorizare a bolii sunt reflectate în tabelul 4.13. Numărul total al pacienților cu simptome extraintestinale, ca și numărul de manifestări sistemice, nu s-a schimbat în mod semnificativ pe parcursul perioadei de monitorizare. Excepții fac diverse forme de artropatie în ansamblu, care au devenit mai frecvente ( $p < 0,05$ ). Artropatiile centrale, leziunile oculare, cutanate și orale au apărut la pacienți, de regulă, în debut sau în timpul primului an de boală, recidivând mai târziu la pacienții cu acutizări pronunțate. În același timp, astfel de manifestări cum ar fi artropatiile periferice și hepatopatiile deseori se diagnosticaau pentru prima dată la termeni mult mai târzi. De exemplu, la 5 din 7 pacienți cu poliartrite periferice simptomele au apărut la 2 ani și mai târziu de la debutul bolii.

Tabelul 4.13

**Manifestările extraintestinale în primul an și  
în următorii 5 ani de monitorizare**

Manifestările extraintestinale	Numărul cazurilor (% din numărul total al pacienților)		p
	Primul an de boală n = 306	1 - 5 ani de boală n = 306	
Articulare:			
• artropatii centrale	38 (12,4%)	57 (18,6%)	< 0,05
• artropatii periferice:	11 (3,6%)	14 (4,6%)	> 0,05
- oligoartrite	25 (8,2%)	36 (11,8%)	> 0,05
- poliartrite	2 (0,7%)	7 (2,3%)	> 0,05
Orale	0 (0,0%)	6 (2,0%)	< 0,05
Cutanate	0 (0,0%)	3 (1,0%)	> 0,05
Hepatice	17 (5,6%)	11 (3,6%)	> 0,05
Oculare	2 (0,7%)	4 (1,3%)	> 0,05
Altele	20 (6,5%)	10 (3,3%)	> 0,05
Total cazuri	77 (25,2%)	91 (29,7%)	> 0,05
Total pacienți	52 (17,0%)	54 (17,6%)	> 0,05

**Concluzie.** Analiza datelor privind evoluția CU pe durata de cinci ani a arătat că boala la majoritatea pacienților (88,9%) are o evoluție recidivantă. În general, se atestă o creștere în continuare a activității bolii și agravarea evoluției în grupul de studiu:

- raportul activitate ușoară/moderată/înaltă a CU a constituit la 2,0/5,2/1, în comparație cu 3,9/6,3/1 la prima acutizare ( $p < 0,05$ );
- raportul colită distală/extinsă a fost de 0,8/1, comparativ cu 1,3/1 la prima acutizare ( $p < 0,01$ );
- aproape jumătate din pacienți (47,1%) necesitau tratament hormonal pentru inducerea remisiunii, comparativ cu 23,9% în primul an de boală ( $p < 0,001$ );
- hormonodependența s-a dezvoltat la 14,7% de pacienți, comparativ cu 6,6% la prima acutizare ( $p < 0,001$ );
- colectomia a fost efectuată la 6 pacienți.

Cu toate acestea, la o serie de pacienți CU a avut o evoluție favorabilă cu recidive rare și fără complicații. Pentru clasificarea evoluției CU au fost evidențiate convențional 4 variante:

- I – rar recidivantă ( $\leq 1$  acutizare/an), fără extinderea inflamației în intestin și fără complicații (153 de pacienți; 50,0%);
- II – rar recidivantă cu extinderea inflamației în intestin și/sau cu complicații (31; 10,1%);
- III – frecvent recidivantă ( $\geq 2$  acutizări/an), fără extinderea inflamației în intestin și fără complicații (36; 11,8%);
- IV – frecvent recidivantă cu răspândirea inflamației în intestin și/sau cu complicații (86; 28,1%).

Astfel, la 50,0% din pacienți CU a evaluat relativ favorabil cu recidive rare și fără complicații. Cu toate acestea, la fiecare al treilea pacient ( $10,1\% + 28,1\% = 38,2\%$ ) pe parcursul a 5 ani de monitorizare boala a progresat, înregistrându-se extinderea inflamației și/sau complicații.

#### 4.6. CARACTERISTICILE EVOLUȚIEI COLITEI ULCEROASE PE DURATA A 10 ANI DE MONITORIZARE ȘI MAI MULT

Evoluția bolii pe o perioadă de până la 10 ani a fost monitorizată la 172 de pacienți, iar la 79 de pacienți durata de monitorizare a depășit 10 ani (inclusiv, la 41 de pacienți - mai mult de 15 ani, la 18 - mai mult de 20 de ani). Particularitățile CU pe perioada monitorizată sunt prezentate în tab. 4.14.

În următorii 5 ani de supraveghere a scăzut semnificativ proporția pacienților în stare de remisiune stabilă a bolii de la 11,1% până la 4,1% ( $p < 0,05$ ) din contul creșterii proporției pacienților cu evoluție rar recidivantă (de la 49,0% la 58,1%,  $p < 0,05$ ). În această perioadă, precum și în anii următori, se înregistra tendința de reducere a proporției pacienților cu decurgere recidivantă frecventă. Astfel, dacă în primul an de boală 2 sau mai multe recidive pe an s-au înregistrat la 44,4% din pacienți (tab. 4.10), pe parcursul primilor cinci ani - la 39,9%, atunci în perioadele ulterioare - la 37,8%, și 36, 7% ( $p > 0,05$ ).

Tabelul 4.14

**Caracteristicile clinice ale CU pe durata a 5, 10 ani de monitorizare și mai mult**

Factorul	Numărul cazurilor (% din numărul bolnavilor din grup)			P I/II	P I/III
	1 - 5 ani n = 306	5 - 10 ani n = 172	10-15 ani n = 79		
	I	II	III		
Frecvența acutizărilor în mediu:					
0 (remisiune)	34 (11,1%)	7 (4,1%)	6 (7,6%)	<0,05	>0,05
≤ 1 dată pe an	150 (49,0%)	100 (58,1%)	44 (55,7%)		
≥ 2 ori pe an	122 (39,9%)	65 (37,8%)	29 (36,7%)		
Gradul maxim al activității acutizărilor:					
• ușoară	67 (21,9%)	39 (22,7%)	16 (20,2%)	>0,05	>0,05
• moderată	172 (56,2%)	110 (63,9%)	48 (60,8%)		
• severă	33 (10,8%)	16 (9,3%)	9 (11,4%)		
- rmisiune	34 (11,1%)	7 (4,1%)	6 (7,6%)		

continuare tab. 4.14

Localizarea maximă în caz de acutizare:					
• distală	121 (39,5%)	64 (37,2%)	15 (19,0%)	<0,05	<0,001
• extinsă	151 (49,4%)	101 (58,7%)	58 (73,4%)		
remisiune	34 (11,1%)	7 (4,1%)	6 (7,6%)		
Complicații:					
• hormono-dependență	45 (14,7%)	34 (19,8%)	16 (20,3%)	>0,05	>0,05
• colectomie	12 (3,9%)	4 (2,3%)	4 (5,1%)	>0,05	>0,05
• „tub inert”	5 (1,6%)	18 (10,5%)	12 (15,2%)	<0,001	<0,001
• stenozare	5 (1,6%)	8 (4,7%)	8 (10,1%)	>0,05	<0,001
• pseudopolipoză	26 (8,5%)	21 (12,2%)	16 (20,3%)	>0,05	<0,01
• cancer colorectal	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (3,8%)	-	<0,01
• alte	29 (9,5%)	14 (8,1%)	11 (13,9%)	>0,05	>0,05
Total cazuri	122 (39,9%)	99 (57,6%)	70 (88,6%)	<0,001	<0,001
Total bolnavi	79 (25,8%)	62 (36,0%)	40 (50,6%)	<0,05	<0,001

Gradul de activitate al CU în al 5-lea - 10-lea an al bolii și în anii următori nu s-a deosebit esențial de perioadele anterioare. În același timp a crescut substanțial proporția de pacienți cu forme extinse ale CU, 31,4% - în primul an de boală, 49,4% - pe parcursul a 5-10 ani, 58,7% și respectiv 73,4% - în perioadele ulterioare ( $p < 0,05$  și mai puțin). De rând cu extinderea proximală a colitei s-a observat o creștere semnificativă a proporției pacienților cu complicații ale bolii: de la 25,8% până la 36,0% și 50,6% ( $p < 0,05$  sau mai puțin).

O creștere progresivă s-a înregistrat pentru astfel de complicații cum ar fi formarea „tubului inert” afuncțional și stenoza, care au fost diagnosticate la 15,2% și 10,1% din pacienți după 10 ani de evoluție a bolii și mai mult. În același timp nu a crescut numărul pacienților cu dezvoltarea hormonodependenței și a cazurilor de colectomii. În medie colectomia a fost efectuată la 3-4% din pacienți la fiecare cinci ani. La 3 pacienți cu CU progresivă s-a dezvoltat cancer de colon. La 2 pacienți transformarea malignă a avut loc după 16 și, respectiv, 18 de ani de evoluție severă frecvent recidivantă a CU. Ambii pacienți nu au respectat recomandările medicilor, refuzau investigațiile și tratamentul de rutină, și, în consecință, cancerul de colon a fost diagnosticat în stadii tardive, ceea ce a dus la deces. La un pacient a fost remarcată o evoluție complexă a bolii – cazul clinic nr. 4.3.

**Caz clinic nr. 4.3.** Pacientul Grigore B., născut în 1965, locuitor al or. Râbnîța. Se consideră bolnav din anul 1985, când în timpul serviciului militar a observat hiperemia și edemul articulațiilor, la care ulterior s-a asociat diaree și rectoragii. În urma examinării la Institutul de Gastroenterologie din Rusia a fost diagnosticat cu colită ulceroasă cu grad de activitate sever și afectarea totală a colonului. Pacientul a fost spitalizat timp de 3 luni, urmând un tratament cu corticosteroizi și sulfasalazină. Starea s-a ameliorat. Mai bine de 6 luni a urmat tratament de menținere, cu corticosteroizi. Cu toate acestea, pe parcursul următorilor 9 ani a avut recidive frecvente, de 2 ori pe an și mai frecvent, în timpul cărora majora doza de sulfasalazină și de hormoni. Până în anul 1994, în timpul acutizărilor severe se interna la Institutul de Proctologie din or. Moscova. În timpul unui astfel de tratament, în 1991, a fost diagnosticat cu colangită sclerozantă primară și a început tratamentul cu citostatice – azatioprină, 100 mg/zi. Din cauza greutăților financiare, n-a urmat tratamentul de menținere adecvat, limitându-se la corticosteroizi pe parcursul a 2-3 luni. Peste 10-12 ani de la debutul bolii a observat o oarecare ameliorare: acutizările au devenit mai rare și mai puțin severe. Totuși, perioadele de remisiune nu erau de lungă durată, mai mult de 12 luni. Din anul 1994 până în 1999 nu s-a adresat la medic, tratând acutizările de sine stătător, deseori fără administrarea medicamentelor specifice. În anul 1999 starea de sănătate s-a agravat, pacientul acuzând: slăbiciune generală pronunțată, pierderea peste 10 kg din greutatea corporală, creșterea temperaturii corpului pe fondul rectoragiilor moderate cu scaun instabil. S-a adresat la Clinica de Gastroenterologie a Spitalului Clinic Republican. După irigoscopie a fost suspectat cancerul de colon - proces infiltrativ în rect, pe fondul leziunii totale a intestinului, precum și a formării tubului inert. Diagnosticul a fost confirmat la examenul endoscopic. Adresarea tardivă a pacientului a dus la diagnosticarea cancerului în stadiu tardiv și, deși a fost operat, a decedat.

Astfel, la pacientul cu un debut sever al bolii și în lipsa unui tratament adecvat s-a atestat o perioadă frecvent recidivantă, de circa 9 ani, de evoluție progresivă. Apoi a survenit o perioadă de ameliorare clinică aparentă, fără acutizări, dar fără o remisiune totală. Ca rezultat a avut loc malignizarea procesului în intestin, ceea ce a dus la deces.



După cum s-a menționat mai sus, gradul de activitate al CU pe parcursul a 5 – 10 ani de monitorizare și mai mult nu s-a deosebit substanțial de indicii din perioada anterioară. Acest lucru este în concordanță cu datele privind administrarea corticosteroizilor și preparatelor citostatice pentru inducția remisiunii CU. Proporția pacienților, care au beneficiat de această terapie, de asemenea, nu s-a modificat semnificativ pe parcursul perioadelor de studiu (tab.4.15).

Tabelul 4.15

**Necesitatea terapiei hormonale și imunosupresive în tratamentul CU pe parcursul a 5-10 ani de monitorizare și mai mult**

Factorul	Numărul cazurilor (% din numărul total al pacienților)			P I/II	P I/III
	1 - 5 ani n = 306	5 - 10 ani n = 172	10-15 ani n = 79		
	I	II	III		
Terapia de inducție:					
• corticosteroizi sistemici	144 (47,1%)	77 (44,8%)	36 (45,6%)	>0,05	>0,05
• corticosteroizi locali	18 (5,9%)	12 (6,9%)	6 (7,6%)	>0,05	>0,05
• citostaticeWW	6 (2,0%)	5 (2,9%)	2 (2,5%)	>0,05	>0,05
Terapia de menținere:	232 (75,8%)	158 (91,9%)	62 (78,5%)	<0,001	>0,05
• corticosteroizi sistemici	77 (25,2%)	53 (30,8%)	22 (27,8%)	>0,05	>0,05
• citostatice	6 (2,0%)	10 (5,8%)	6 (7,6%)	<0,05	<0,05

Corticosteroizii sistemici pentru inducerea remisiunii au fost administrați la 47,1%, 44,8% și 45,6% din pacienții în perioadele respective ( $p > 0,05$ ), iar imunosupresoare la 2,0%, 2,9% și 2,5% ( $p > 0,05$ ). În privința terapiei de menținere se înregistrează o creștere semnificativă a proporției pacienților a căror stare de remisiune se menține cu preparatele citostatice (în principal - azatioprină): 2,0%, 5,8% și, respectiv, 7,6% ( $p < 0,05$ ). Cu toate acestea, terapia cu imunosupresoare este indicată unui număr mai mare de pacienți, deoarece o parte semnificativă (25,2; 30,8%) au primit corticosteroizi sistemici pentru a menține remisiunea, ceea ce nu este varianta cea mai bună și nu corespunde recomandărilor ghidurilor internaționale.

În studiul nostru nu s-a înregistrat o creștere a numărului de pacienți

cu manifestări extraintestinale în perioadele de studiu (tab. 4.16). Excepție fac poliartropatiile periferice cu leziunea, de regulă, a articulațiilor mici și activitate ce nu depinde de activitatea inflamației în intestin și care se menține chiar și în timpul perioadelor de remisiune completă a CU. Proporția pacienților cu poliartropatie a crescut de la 2,3% până la 5,2% și 7,6% în perioada de studiu ( $p < 0,05$  și mai puțin).

Tabelul 4.16

**Manifestările extraintestinale pe durata a 5-10 ani  
de monitorizare și mai mult**

Manifestările ex- traintestinale	Numărul cazurilor (% din numărul bolnavilor din grup)			p I/II	p I/III
	1 - 5 лет n = 306	5 - 10 лет n = 172	10-15 лет n = 79		
	I	II	III		
Articulare, <i>inclusiv</i> :					
• artropatii centrale	57 (18,6%)	40 (23,3%)	19 (24,1%)	>0,05	>0,05
• artropatii periferice:	14 (4,6%)	7 (4,1%)	5 (6,3%)	>0,05	>0,05
- oligoartrite	36 (11,8%)	24 (13,9%)	8 (10,1%)	>0,05	>0,05
- poliartrite	7 (2,3%)	9 (5,2%)	6 (7,6%)	<0,05	<0,01
Orale	6 (2,0%)	2 (1,2%)	0 (0,0%)	>0,05	>0,05
Cutanate	3 (1,0%)	3 (1,7%)	0 (0,0%)	>0,05	>0,05
Hepatice	11 (3,6%)	6 (3,5%)	2 (2,5%)	>0,05	>0,05
Oculare	4 (1,3%)	2 (1,2%)	0 (0,0%)	>0,05	>0,05
Altele	10 (3,3%)	6 (3,5%)	3 (3,8%)	>0,05	>0,05
Total cazuri	91 (29,7%)	58 (33,7%)	24 (30,4%)	>0,05	>0,05
Total pacienți	54 (17,6%)	36 (20,9%)	17 (21,5%)	>0,05	>0,05

**Concluzie.** Analiza datelor privind evoluția CU în al 5-lea și al 10-lea an de boală și mai târziu arată că în aceste perioade nu are loc o agravare semnificativă a stării generale de sănătate din punct de vedere al frecvenței și gradului de activitate al acutizărilor. Totodată s-a atestat tendința de scădere a proporției pacienților cu evoluție frecvent recidivantă. În același timp, a crescut semnificativ numărul pacienților cu forme extinse de colită (49,4%, 58,7% și 73,4%,  $p < 0,05$ ) și numărul pacienților cu complicații ale bolii (25,8%, și 36, 0% și 50,6%,  $p < 0,05$ ).

Din cauza evoluției severe a bolii, în medie la 15-20% din pacienți din

fiecare perioadă de studiu s-a dezvoltat hormonodependența, iar la 3-4% din pacienți s-a efectuat colectomia. Cancerul de colon a fost diagnosticat la 3 pacienți (1,0% din numărul inițial de pacienți și 3,8% din numărul de pacienți monitorizați într-o perioadă mai mare de 10 de ani de evoluție a bolii).

Distribuirea pacienților în funcție de tipul evoluției bolii nu s-a schimbat semnificativ în perioadele de studiu (tab. 4.17), cu excepția evoluției tipului III, care s-a menținut doar la 1 pacient după 10 ani de monitorizare. Prin urmare, evoluția frecvent recidivantă a CU, chiar și la o activitate scăzută a acutizărilor, duce, în cele din urmă, la progresarea bolii și la apariția complicațiilor evolutive.

Tabelul 4.17

**Distribuirea pacienților în funcție de tipul evoluției bolii  
în perioadele de studiu**

Tipul evoluției	Numărul cazurilor, % din numărul bolnavilor din grup			P I/II	P I/III
	1 - 5 ani n = 306	5 - 10 ani n = 172	10-15 ani n = 79		
	I	II	III		
• Tipul I – evoluție rar recidivantă ( $\leq 1$ acutizare/an), fără extinderea inflamației în intestin și fără complicații	153 50,0%	85 49,4%	43 54,4%	$\leq 0,05$ $\wedge$	$\leq 0,05$ $\wedge$
• Tipul II – evoluție rar recidivantă cu extinderea infecției în intestin și/sau cu complicații	31 10,1%	15 8,7%	7 8,9%	$\leq 0,05$ $\wedge$	$\leq 0,05$ $\wedge$
• Tipul III – evoluție frecvent recidivantă ( $\geq 2$ acutizări/an), fără extinderea inflamației în intestin și fără complicații	36 11,8%	17 9,9%	1 1,3%	$\leq 0,05$ $\wedge$	$< 0,01$
• Tipul IV – evoluție frecvent recidivantă cu extinderea infecției în intestin și/sau cu complicații	86 28,1%	55 32,0%	28 35,4%	$\leq 0,05$ $\wedge$	$\leq 0,05$ $\wedge$

Aproximativ la fiecare al doilea pacient (54,4%) s-a înregistrat o evoluție relativ favorabilă cu recidive rare și fără complicații pe parcursul unei evoluții îndelungate, mai mult de 13 ani, a CU.

#### 4.7. LEGITĂȚILE DINAMICII CARACTERISTICILOR CLINICE ALE COLITEI ULCEROASE PENTRU 5, 10 ANI DE MONITORIZARE ȘI MAI MULT

BII sunt afecțiuni inflamatorii cronice continue sau recurente, constând din recidive de activitate diversă și perioade de remisiune clinică. Analiza compartimentelor 4.1 - 4.4 permite a trage anumite concluzii despre legitățile evoluției CU pe o perioadă îndelungată de timp. Pentru claritate, aceste legități sunt prezentate sub formă de diagrame.

I. Evoluția recidivantă, cu acutizări rare  $\leq 1/\text{an}$ , este cea mai răspândită formă de evoluție a CU, a cărei frecvență crește semnificativ cu trecerea timpului ( $p < 0,05$ ). Pe de altă parte, s-a înregistrat tendința de reducere a frecvenței remisiunilor stabile, precum și a formelor cu evoluție frecvent recidivantă (fig. 4.3).

II. În caz de recidivare a CU, cel mai frecvent se determină gradul moderat de activitate și creșterea frecvenței cu timpul ( $p < 0,05$ ) din contul micșorării semnificative a frecvenței remisiunilor îndelungate și a unei oarecare reduceri a frecvenței formelor ușoare de acutizare (fig. 4.4.).

III. Evoluția CU are un caracter progresiv, cu o creștere semnificativă a frecvenței formelor extinse,  $p < 0,001$  (fig. 4.5). Cu toate acestea, chiar și pe parcursul a 10 ani de monitorizare și mai mult, la 19% din pacienți se menține localizarea distală a colitei.

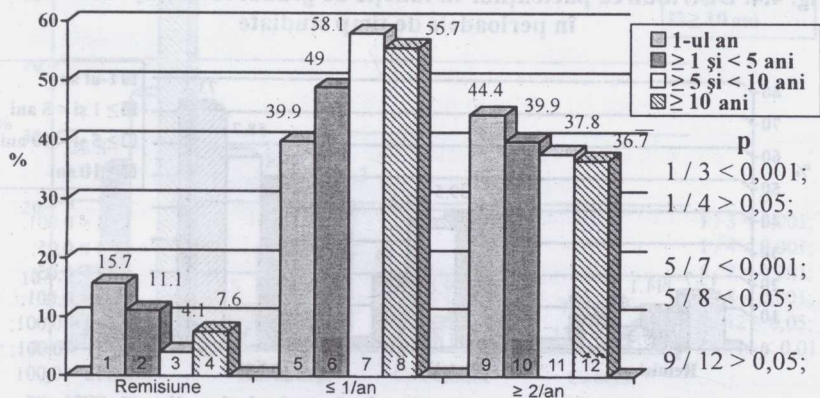


Fig. 4.3. Distribuția pacienților în funcție de frecvența acutizărilor în perioadele de timp studiate.

IV. Manifestările extraintestinale sunt diagnosticate la 17,0 – 21,5% din pacienți. Cu timpul numărul pacienților cu astfel de simptome nu crește semnificativ (fig. 4.6). Excepție fac artropatiile, în special poliartropatiile periferice, a căror frecvență crește progresiv după 10 ani și mai mult de evoluție a bolii ( $p < 0,05$ ). Leziuni oculare (uveita, episclerita), cutanate (eritemul nodos, piodermia gangrenoasă) și orale (stomatita aftoasă), caracteristice pentru debutul bolii, după 10 ani de evoluție a acesteia nu au fost diagnosticate.

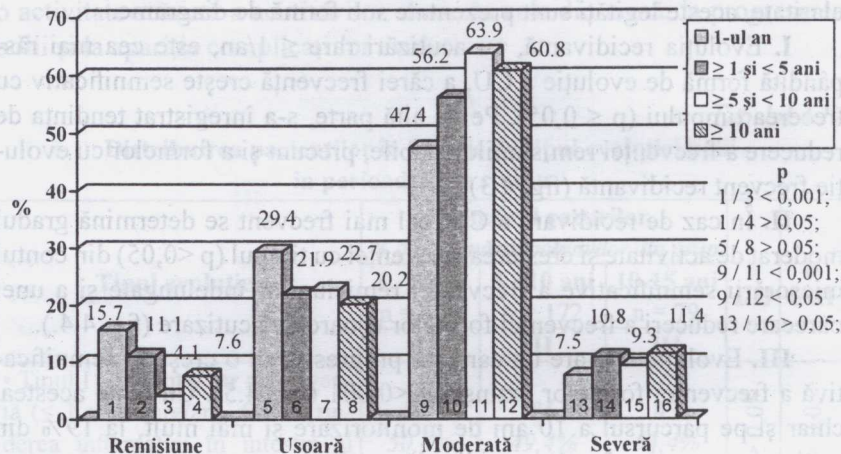


Fig. 4.4. Distribuția pacienților în funcție de gradul severității acutizărilor în perioadele de timp studiate

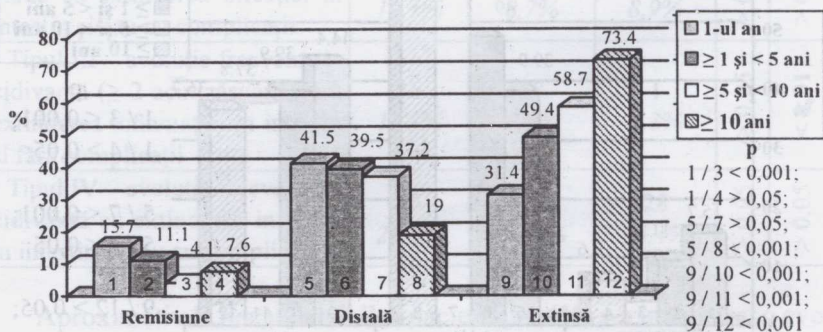


Fig. 4.5. Distribuția pacienților în funcție de localizarea CU în perioadele de timp studiate



V. La o evoluție îndelungată a bolii crește semnificativ frecvența complicațiilor CU,  $p < 0,05$  (fig. 4.7). Numărul pacienților cu complicații crește cu 10-15% la fiecare 5 ani, 50,6% după o monitorizare de 10 ani sau mai mult. Cele mai frecvente complicații evolutive în grupul de

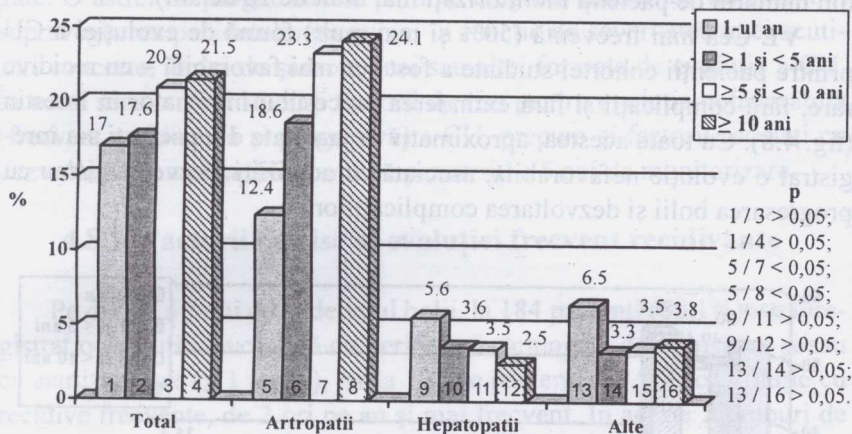


Fig. 4.6. Frecvența manifestărilor extraintestinale în perioadele de timp studiate.

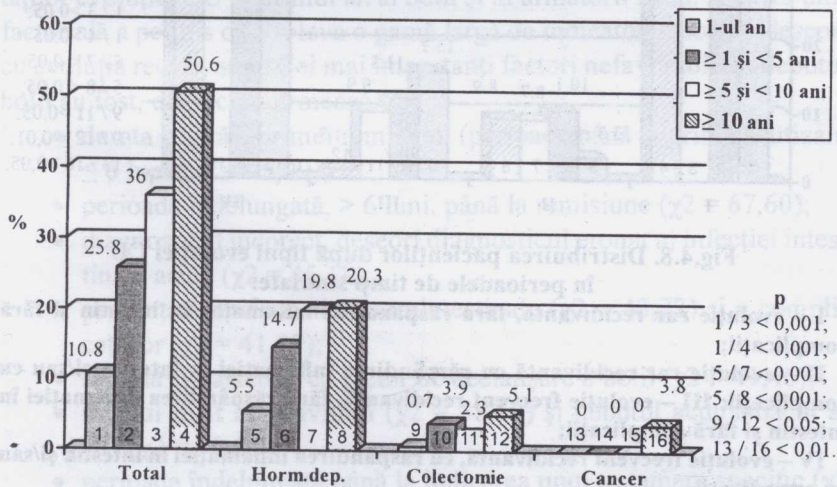
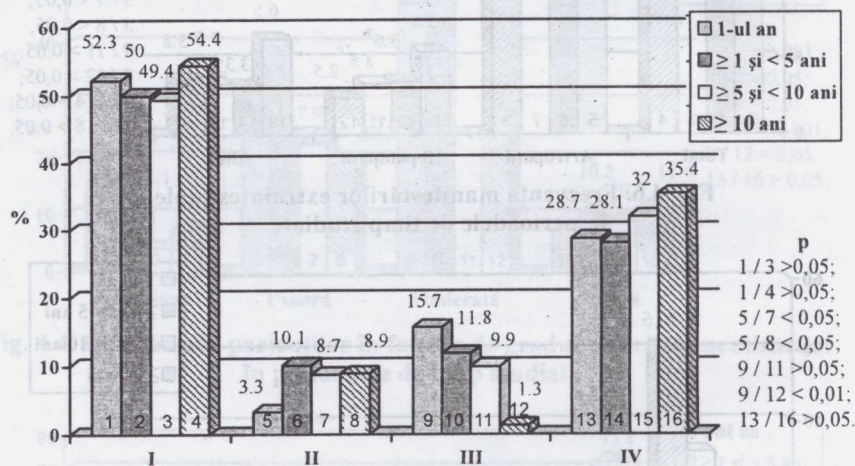


Fig. 4.7. Frecvența complicațiilor CU în perioadele de timp studiate.

studiu au fost hormonodependența și modificările morfologice postinflamatorii ale intestinului (pseudopolipoza pronunțată, stenoza, formarea intestinului afuncțional inert). Relativ rar s-a recurs la colectomie (la 3-5% dintre pacienți în fiecare 5 ani) și s-a dezvoltat cancerul de colon (3,8% din numărul de pacienți monitorizați mai mult de 10 de ani).

**VI.** Cea mai frecventă (50% și mai mult) formă de evoluției a CU printre pacienții cohorței studiate a fost cea mai favorabilă – cu recidive rare, fără complicații și fără extinderea procesului inflamator în intestin (fig. 4.8). Cu toate acestea, aproximativ la jumătate din pacienți s-a înregistrat o evoluție nefavorabilă, asociată cu acutizări frecvente și/sau cu progresarea bolii și dezvoltarea complicațiilor.



**Fig.4.8. Distribuția pacienților după tipul evoluției CU în perioadele de timp studiate:**

**I** – evoluție rar recidivantă, fără răspândirea inflamației în intestin și fără complicații;

**II** – evoluție rar recidivantă cu răspândirea inflamației în intestin și/sau cu complicații; **III** – evoluție frecvent recidivantă, fără răspândirea inflamației în intestin și fără complicații;

**IV** – evoluție frecvent recidivantă, cu răspândirea inflamației în intestin și/sau cu complicații.

## 4.8. FACTORII DE RISC AI EVOLUȚIEI NEFAVORABILE A CU

CU poate avea o evoluție diferită. Pentru practica clinică importanță majoră are posibilitatea de a prognoza evoluția bolii pe perioade îndelungate. O astfel de prognozare ar permite alegerea tacticii de tratament și supravegherea pacientului nu numai în funcție de severitatea unei acutizări concrete, dar și de șansele unei sau altei forme de evoluție a CU. În acest sens au fost studiați factorii de risc pentru evoluția nefavorabilă (frecvent recidivantă și progresivă) a CU, precum și factorii asociați cu dezvoltarea complicațiilor bolii pe parcursul a 5 ani de monitorizare.

### 4.8.1. Factorii de risc ai evoluției frecvent recidivante

Pe durata a 5 ani de la debutul bolii, la 184 pacienți (60,1%) s-a înregistrat o evoluție favorabilă cu perioade îndelungate de remisiune și/sau cu acutizări rare ( $\leq 1$  pe an), iar la 122 de pacienți (39,9%) o evoluție cu recidive frecvente, de 2 ori pe an și mai frecvent. În aceste 2 grupuri de pacienți a fost efectuată o analiză comparativă a diferitor factori, inclusiv demografici, anamnestici, a caracteristicilor debutului bolii și particularităților evoluției CU în primul an al bolii și în următorii 5 ani. Analiza unifactorială a permis de a releva o gamă largă de indicatori, asociați deseori cu evoluția recidivantă. Cei mai importanți factori nefavorabili în debutul bolii au fost, după cum urmează:

- durata scurtă a primei remisiuni (perioada până la prima acutizare  $\leq 6$  luni ( $\chi^2 = 95,09$ );
- perioada îndelungată,  $> 6$  luni, până la remisiune ( $\chi^2 = 67,60$ );
- diagnosticul incorect, deseori diagnosticul eronat al infecției intestinale acute ( $\chi^2 = 45,18$ );
- prezența manifestărilor extraintestinale ( $\chi^2 = 43,72$ ) și a complicațiilor ( $\chi^2 = 41,09$ );
- sarcina și nașterea, ca factor de declanșare a bolii ( $\chi^2 = 41,46$ );
- nivelul înalt al activității ( $\chi^2 = 38,59$ ) și debutul acut/subacut al CU ( $\chi^2 = 38,07$ );
- perioada îndelungată până la indicarea unui tratament specific ( $\chi^2 = 21,98$ );
- vârsta fragedă la debutul bolii ( $\chi^2 = 18,03$ ) etc. (tab. 4.18).



Tabelul 4.18

**Factorii la debutul bolii, asociați cu acutizări rare  
sau frecvente timp de 5 ani**

Parametrii	Acutizări rare, ≤ 1/an n=184		Acutizări frec- vente, ≥ 2/ani n=122		$\chi^2$	p
	Nr.	%	Nr.	%		
Fumător:						
• nu	148	80,43	114	93,44	10,27	< 0,05
• da	26	14,13	5	4,10		
• a lăsat	10	5,43	3	2,46		
Vârsta la debut:						
≤ 30	39	21,20	52	42,62	18,03	< 0,001
31 – 49	98	53,26	54	44,26		
≥ 50	47	25,54	16	13,11		
Severitatea debutului:						
• ușoară	118	64,13	39	31,97	38,59	< 0,001
• medie	62	33,70	64	52,46		
• severă	4	2,17	19	15,57		
Caracterul debutului:						
• acut	6	3,26	20	16,39	38,07	< 0,001
• subacut	33	17,93	46	37,70		
• treptat	145	78,80	56	45,90		
Factori declanșatori:						
• nu	104	56,52	44	36,07	12,29	< 0,001
• da	80	43,48	78	63,93		
Inclisiv:						
Nașterea (dintre femei):						
• nu	101	96,04	50	78,13	41,46	< 0,001
• da	4	3,96	14	21,87		
Durata până la conf. diagnosticului:						
< 1 lună	44	23,91	7	5,74	20,90	< 0,001
≥ 1 și ≤ 6 luni	83	45,11	55	45,08		
> 6 luni	57	30,98	60	49,18		

continuare tab. 4.18

Diagnosticul la debut:						
• CU	52	28,26	10	8,20		
• infecție intestinală	19	10,33	48	39,34	45,18	< 0,001
• hemoroizi	53	28,80	36	29,51		
• altele (SII, pancreatită)	60	32,61	28	22,95		
Complicații la debut:						
• nu	160	86,96	66	54,10	41,09	< 0,001
• da	24	13,04	56	45,90		
Afectări extraintestin. (numărul pacienților):						
• nu	177	96,20	84	68,85	43,72	< 0,001
• da	7	3,80	38	31,15		
Durata până la tratamentul adecvat:						
< 1 lună	41	22,28	6	4,92	21,98	< 0,001
≥ 1 și ≤ 6 luni	80	43,48	49	4,16		
> 6 luni	63	34,24	67	54,92		
Durata până la remisiune:						
< 1 lună	57	30,98	14	11,48	67,60	< 0,001
≥ 1 și ≤ 6 luni	108	58,70	44	36,07		
> 6 luni	19	10,33	64	52,46		
Durata până la acutizare:						
≤ 6 luni	40	21,74	92	75,41	95,09	< 0,001
> 6 luni și ≤ 12 luni	64	34,78	25	20,49		
> 12 luni	80	43,48	5	4,10		

În acest studiu n-a fost evidențiată influența anamnezei familiale asupra caracterului evoluției CU, probabil din cauza numărului mic de pacienți cu anamneză familială (3 pacienți).

Cu toate acestea, la toți 3 pacienți cu anamneză familială s-a înregistrat o evoluție severă cu recidive frecvente. N-a fost identificat de asemenea rolul apendictomiei care, conform datelor literaturii de specialitate [56], are un efect protector. Fumatul s-a dovedit a avea un efect protector: majoritatea fumătorilor au avut o evoluție rar recidivantă, ceea ce corespunde datelor altor studii [30]. Comorbiditățile nu au avut un impact asupra frecvenței acutizărilor.

Printre factorii primului an al bolii cu influență maximă asupra frecvenței de recidivare în următorii 5 ani pot fi menționați:

- numărul acutizărilor în primul an ( $\chi^2 = 98,64$ ), fiind evidențiată o corelație strânsă între frecvența acutizărilor în primul și în următorii 5 ani;
- localizarea colitei: localizarea extinsă a procesului inflamator este asociată cu acutizările frecvente ( $\chi^2 = 68,34$ );
- severitatea acutizării ( $\chi^2 = 63,93$ );
- prezența manifestărilor extraintestinale ( $\chi^2 = 56,91$ ), complicațiilor lor ( $\chi^2 = 35,56$ ) etc. (tab. 4.19).

Neașteptată a fost lipsa efectului terapiei medicamentoase în acutizări pe parcursul primului an de boală. Acest „fenomen” se explică, probabil, prin faptul că în ambele grupuri un procent mare de pacienți (30% sau mai mult) nu administrau tratamentul sau administrau un tratament neadecvat. În același timp, administrarea corticosteroizilor, în special, parenteral, a fost asociată cu evoluția ulterioară nefavorabilă a bolii, ceea ce poate fi explicat prin dezvoltarea hormonorezistenței și hormonodependenței la pacienți cu forme severe a CU.

Tabelul 4.19

**Factorii primului an de evoluție a CU asociați cu acutizări rare sau frecvente timp de 5 ani**

Parametri	Acutizări rare, $\leq 1/\text{an}$ n=184		Acutizări frec- vente, $\geq 2/\text{ani}$ n=122		$\chi^2$	p
	Nr.	%	Nr.	%		
Evoluția timp de 1an:						
• remisiune	45	24,46	3	2,46	98,64	< 0,001
• 1 acutizare	99	53,80	23	18,85		
• $\geq 2$ acutizări	40	21,74	96	78,69		
Severitatea acutizării:						
• remisiune, ușoară	116	63,04	22	18,03	63,93	< 0,001
• medie	63	34,24	82	67,21		
• severă	5	2,72	18	14,75		

continuare tab. 4.19

Localizarea:						
• distală	139	75,54	35	28,69		
• extensivă	29	15,76	68	55,74		<
• inform. lipsește	16	8,70	19	15,57	68,34	0,001
Complicații evolutive:						
• nu	180	97,83	93	76,23		<
• da	4	2,17	29	23,77	35,56	0,001
Afectări extraintestin. (numărul pacienților):						
• nu	177	96,20	77	63,11		<
• da	7	3,80	45	36,89	56,91	0,001
Tratament de menținere:						
<i>inclusiv:</i>						
prednizolon inadecvat:						
• nu	176	95,65	100	81,97		<
• da	8	4,35	22	18,03	15,54	0,001

**Analiza multifactorială** discriminantă a permis evidențierea a 9 indicatori care caracterizează debutul bolii și care determină frecvența recidivelor:

1. Fumatul tutunului.
2. Vârsta la debutul bolii.
3. Severitatea debutului.
4. Complicațiile.
5. Manifestările extraintestinale.
6. Durata până la tratamentul adecvat.
7. Caracterul adecvat al tratamentului la debutul bolii.
8. Durata până la remisiune.
9. Durata tratamentului de menținere (tab. 4.20).

Conform rezultatelor analizei discriminante, cunoașterea celor nouă factori, enumerați mai sus, permite a prognoza o evoluție favorabilă cu recidive rare în 84,24% din cazuri și o evoluție nefavorabilă cu recidive frecvente în 73,77% din cazuri, ceea ce corespunde unui nivel înalt al semnificației de prognozare.

Tabelul 4.20

**Factorii informativi pentru prognozarea frecvenței acutizărilor  
pe parcursul a 5 ani de la debutul bolii**

Factorii	Frecvența (%)		P
	Acutizări rare, ≤ 1/an n=184	Acutizări frecvente, ≥ 2/ani n=122	
Fumător:			< 0,05
• nu	80,43	93,44	
• da	14,13	4,10	
• a lăsat	5,43	2,46	
Vârsta la debut:			< 0,001
≤ 30	21,20	42,62	
31 – 49	53,26	44,26	
≥ 50	25,54	13,11	
Severitatea debutului:			< 0,001
• ușoară	64,13	31,97	
• medie	33,70	52,46	
• severă	2,17	15,57	
Complicațiile la debut:			< 0,001
• nu	86,96	54,10	
• da	13,04	45,90	
Afectări extraintestinale la debut			< 0,001
• nu	96,20	68,85	
• da	3,80	31,15	
Durata până la tratamentul adecvat:			< 0,001
< 1 lună	22,28	4,92	
43,48		4,16	
≥ 1 și ≤ 6 luni	34,24	54,92	
> 6 luni			
Tratamentul la debut:			< 0,001
• adecvat	27,17	7,38	
• inadecvat	72,83	92,62	
Durata până la remisiune:			< 0,001
< 1 lună	30,98	11,48	
≥ 1 și ≤ 6 luni	58,70	36,07	
> 6 luni	10,33	52,46	

continuare tab. 4.20

Durata tratamentului de menținere:			
< 1 lună	75,5	86,9	>0,05
≥ 1 și ≤ 6 luni	19,6	10,7	
> 6 luni	4,9	2,5	
<b>Proгноза</b>	<b>84,24%</b>	<b>73,77%</b>	
<b>Plus factorii</b>			
Evoluția timp de 1 an:			
• remisiune	24,46	2,46	< 0,001
• 1 acutizare	53,80	18,85	
≥ 2 acutizări	21,74	78,69	
Afectări extraintestin. persistente/ repetate timp de 1 an:			
• nu	96,20	63,11	< 0,001
• da	3,80	36,89	
Tratament de menținere:			
• nu	38,04	50,00	< 0,05
• da	61,96	50,00	
<b>Proгноза</b>	<b>85,33%</b>	<b>74,59%</b>	

La asocierea unor factori mai informativi, conform analizei discriminante multifactoriale care caracterizează primul an al evoluției CU, frecvența recidivelor, manifestările extraintestinale și tratamentul de menținere, precizia de prognozare crește până la 85,33% și respectiv 74,59%, (tab. 4.20).

**Concluzie.** Analiza discriminantă a identificat 9 factori prezenți la debutul bolii care permit a prognoza frecvența recidivelor în următorii 5 ani cu o precizie de peste 75%. Statutul nefumătorului, vârsta la debutul bolii sub 30 de ani, gradul sever al activității debutului CU, complicațiile și manifestările extraintestinale, durata până la administrarea tratamentului specific mai mare de 6 luni, tratamentul neadecvat la debutul bolii, durata până la remisiune mai mare de 6 luni și durata scurtă a terapiei de menținere sunt factorii de risc ai evoluției nefavorabile. La existența acestor factori în ansamblu probabilitatea prognozării evoluției frecvent recidivante este de 73,77%. Corespunzător, valorile opuse ale indicilor enumerați mai sus corespund evoluției favorabile, rar recidivante cu o precizie a prognozei de 84,24%.

### 4.8.2. Factorii de risc ai evoluției progresive a CU

După gradul de extindere a colitei după 5 ani de la debutul bolii toți pacienții au fost divizați în 2 grupuri: 155 pacienți cu forme distale ale leziunii (proctită și proctosigmoidită) și 151 pacienți cu colită extinsă (colită pe stânga, subtotală și totală). Analiza unifactorială efectuată în aceste grupuri a relevat, de asemenea, o gamă largă de indicatori asociați cu tendința de răspândire a inflamației în intestin. Cei mai importanți factori nefavorabili ai evoluției progresive în debutul bolii au fost, după cum urmează:

- perioada îndelungată, > 6 luni, până la remisiune ( $\chi^2 = 71,50$ );
- durata scurtă a primei remisiuni (perioada până la prima acutizare de  $\leq 6$  luni,  $\chi^2 = 67,61$ );
- nivelul înalt de activitate ( $\chi^2 = 50,81$ ) și debutul acut/subacut al CU ( $\chi^2 = 35,19$ );
- vârsta fragedă la debutul bolii ( $\chi^2 = 42,38$ );
- diagnosticul incorect, deseori diagnosticul eronat al infecției intestinale acute ( $\chi^2 = 41,88$ );
- prezența manifestărilor extraintestinale ( $\chi^2 = 36,81$ ) și complicațiilor ( $\chi^2 = 34,34$ );
- perioada îndelungată până la administrarea tratamentului specific ( $\chi^2 = 13,25$ ) etc. (tab. 4.21).

Astfel, gradul de extindere al colitei la 5 ani de la debut a fost influențat practic de aceiași factori care au influențat și frecvența recidivei, cu unele modificări ale gradului de semnificație.

Trebuie menționat faptul că fumatul, care a arătat un oarecare efect protector în privința frecvenței recidivelor, n-a influențat gradul de extindere al colitei.

Printre factorii, care caracterizează primul an al bolii, o însemnătate maximă pentru răspândirea inflamației în următorii 5 ani au avut:

- localizarea colitei ( $\chi^2 = 116,7$ ): 57,52% din pacienții din al doilea grup aveau colită extinsă deja în primul an de boală;
- numărul acutizărilor în primul an de boală ( $\chi^2 = 80,47$ );
- severitatea acutizărilor ( $\chi^2 = 62,29$ );
- prezența manifestărilor extraintestinale ( $\chi^2 = 42,21$ ), complicațiilor ( $\chi^2 = 37,96$ ) etc. (tab. 4.22).

Tabelul 4.21

**Factorii specifici debutului bolii, asociați cu localizarea distală sau extensivă la 5 ani de la debut**

Parametrii	Localizare distală n=155		Localizare extensivă n=151		$\chi^2$	p
	n	%	n	%		
Vârsta la debut:						
≤ 30	21	13,55	70	46,36	42,38	< 0,001
31 – 49	89	57,42	63	41,72		
≥ 50	45	29,03	18	11,92		
Severitatea debutului:						
• ușoară	109	70,32	48	31,79	50,81	< 0,001
• medie	44	28,39	82	54,30		
• severă	2	1,29	21	13,91		
Caracterul debutului:						
• acut	3	1,94	23	15,23	35,19	< 0,001
• subacut	27	17,42	52	34,44		
• treptat	125	80,65	76	50,33		
Durata până la confirmarea diagnosticului:						
< 1 lună	37	23,87	14	9,27	15,96	< 0,001
≥ 1 și ≤ 6 luni	72	46,45	66	43,71		
> 6 luni	46	29,68	71	47,02		
Diagnosticul la debut:						
• CU	47	30,32	15	9,93	41,88	< 0,001
• infecție intestinală	14	9,03	53	35,10		
• hemoroizi	52	33,55	37	24,50		
• alte (SII, pancreatită)	42	27,10	46	30,46		
Localizare la debut:						
• distală	69	44,52	31	20,53	21,94	< 0,001
• extensivă	4	2,58	12	7,95		
• inform. lipsește	82	52,90	108	71,52		
Complicații la debut:						
• nu	137	88,39	89	58,94	34,34	< 0,001
• da	18	11,61	62	41,06		



continuare tab. 4.21

Afectări extraintestinale (numărul pacienților)						
• nu	151	97,42	110	72,85	36,81	< 0,001
• da	4	2,58	41	27,15		
Durata până la tratament specific:						
< 1 lună	34	21,94	13	8,61	13,25	< 0,05
≥ 1 și ≤ 6 luni	67	43,23	62	41,06		
> 6 luni	54	34,84	76	50,33		
Tratament la debut.						
• adecvat	43	27,74	16	10,60	14,44	< 0,001
• inadecvat	112	72,26	135	89,40		
Durata până la remisiune:						
< 1 lună	59	38,06	12	7,95	71,50	< 0,001
≥ 1 și ≤ 6 luni	83	53,55	69	45,70		
> 6 luni	13	8,39	70	46,36		
Durata până la acutizare:						
≤ 6 luni	33	21,29	99	65,56	67,61	< 0,001
> 6 luni și ≤ 12 luni	54	34,84	35	23,18		
> 12 luni	68	43,87	17	11,26		

Tabelul 4.22

**Factorii primului an de evoluție a CU, asociați cu localizarea distală sau extensivă la 5 ani de la debut**

Parametrii	Localizare distală n=155		Localizare extensivă n=151		$\chi^2$	p
	n	%	n	%		
Evoluția timp de 1 an:						
• remisiune	37	23,87	11	7,28	80,47	< 0,001
• 1 acutizare	88	56,77	34	22,52		
≥ 2 acutizări	30	19,35	106	70,20		
Severitatea acutizării:						
• ușoară	102	65,81	36	23,84	62,29	< 0,001
• medie	52	33,55	93	61,59		
• severă	1	0,65	22	14,57		

continuare tab. 4.22

Localizarea:						
• distală	134	86,45	40	26,49	116,7	< 0,001
• extensivă	10	6,45	87	57,62		
• inform. lipsește	11	7,10	24	15,89		
Complicații evolutive:						
• nu	155	100,0	118	78,15	37,96	< 0,001
• da	0	0,0	33	21,85		
Afectări extraintestinale (numărul pacienților):						
• nu	150	96,77	104	68,87	42,21	< 0,001
• da	5	3,23	47	31,13		
Tratament medicamentos: <i>Inclusiv</i> prednisolon parenteral:						
• nu	148	95,48	122	80,79	15,89	< 0,001
• da	7	4,52	29	19,21		
Antibacteriene:						
• nu	144	92,90	114	75,50	17,52	< 0,001
• da	11	7,10	37	24,50		
Tratament de menținere:						
• nu	57	36,77	74	49,01	4,67	< 0,05
• da	98	63,23	77	50,99		
<i>Inclusiv:</i> prednisolon inadecvat:						
• nu	149	96,13	127	84,11	12,50	< 0,001
• da	6	3,87	24	15,89		

**Analiza multifactorială** discriminantă a permis identificarea a 9 indicatori, care caracterizează debutul bolii, conform cărora se deosebesc semnificativ grupurile cu colită distală și extinsă după 5 ani de evoluție a bolii:

1. Vârsta la debutul bolii.
2. Gradul de severitate a debutului.
3. Caracterul debutului.

4. Durata până la terapia specifică.
5. Diagnosticul la debutul bolii.
6. Complicațiile.
7. Caracterul adecvat al tratamentului la debutul bolii.
8. Durata până la remisiune.
9. Durata până la prima acutizare (tab. 4.23).

Tabelul 4.23

**Factorii specifici debutului bolii, informativi  
pentru prognozarea localizării CU după 5 ani de evoluție**

Factorii	Frecvența (%)		P
	Localizare distală n=155	Localizare extensivă n=151	
Vârsta la debut:			
≤ 30	13,55	46,36	< 0,001
31 – 49	57,42	41,72	
≥ 50	29,03	11,92	
Severitatea debutului:			
• ușoară	70,32	31,79	< 0,001
• medie	28,39	54,30	
• severă	1,29	13,91	
Caracterul debutului:			
• acut	1,94	15,23	< 0,001
• subacut	17,42	34,44	
• treptat	80,65	50,33	
Durata până la tratament specific:			
< 1 lună	23,87	9,27	< 0,001
≥ 1 și ≤ 6 luni	46,45	43,71	
> 6 luni	29,68	47,02	
Diagnosticul la debut:			
• CU	30,32	9,93	< 0,001
• infecție intestinală	9,03	35,10	
• hemoroizi	33,55	24,50	
• alte (SII, pancreatită)	27,10	30,46	

*continuare tab. 4.23*

Complicații la debut:			
• nu	88,39	58,94	< 0,001
• da	11,61	41,06	
Tratament la debut:			
• adecvat	27,74	10,60	< 0,001
• inadecvat	72,26	89,40	
Durata până la remisiune:			
< 1 lună	38,06	7,95	< 0,001
≥ 1 și ≤ 6 luni	53,55	45,70	
> 6 luni	8,39	46,36	
Durata până la acutizare:			
≤ 6 luni	21,29	65,56	< 0,001
> 6 luni și ≤ 12 luni	34,84	23,18	
> 12 luni	43,87	11,26	
<b>Proгноza</b>	<b>85,16</b>	<b>74,83</b>	

Conform rezultatelor analizei discriminante, cunoașterea celor 9 factori enumerați mai sus permite a prognoza localizarea distală a colitei peste 5 ani cu o precizie de 85,16% și a colitei extinse cu o precizie de 74,83%, ceea ce corespunde unui nivel înalt al valorii de prognozare.

Includerea în analiza detaliată multifactorială a indicatorilor care caracterizează primul an de evoluție a CU a permis evidențierea a 7 factori cu o valoare predictivă și mai înaltă - peste 80%:

1. Vârsta la debutul bolii.
2. Gradul de severitate al debutului.
3. Durata până la confirmarea diagnosticului și administrarea tratamentului specific.
4. Durata până la remisiune.
5. Durata până la prima acutizare.
6. Localizarea.
7. Complicațiile (tab. 4.24).

**Concluzie.** Analiza multifactorială discriminantă a pus în evidență 7 factori care caracterizează debutul și primul an de evoluție al CU și care permit de a prognoza localizarea colitei peste 5 ani cu o precizie mai mare de 80%. Vârsta la debutul bolii sub 30 de ani, gradul sever al activității debutului CU, durata până la confirmarea diagnosticului și administrarea

Tabelul 4.24

**Factorii din debutul bolii și primul an de evoluție a CU informativi pentru prognozarea localizării după 5 ani de la debut**

Factorii	Frecvența (%)		P
	Localizare distală n=155	Localizare pe stânga și extensivă n=151	
Vârsta la debut:			
≤ 30	13,55	46,36	< 0,001
31 – 49	57,42	41,72	
≥ 50	29,03	11,92	
Severitatea debutului:			
• ușoară	70,32	31,79	< 0,001
• medie	28,39	54,30	
• severă	1,29	13,91	
Durata până la tratament specific:			
< 1 lună	23,87	9,27	< 0,001
≥ 1 și ≤ 6 luni	46,45	43,71	
> 6 luni	29,68	47,02	
Durata până la remisiune:			
< 1 lună	38,06	7,95	< 0,001
≥ 1 și ≤ 6 luni	53,55	45,70	
> 6 luni	8,39	46,36	
Durata până la acutizare:			
≤ 6 luni	21,29	65,56	< 0,001
>6 luni și ≤12 luni	34,84	23,18	
> 12 luni	43,87	11,26	
Localizare:			
• distală	86,45	26,49	< 0,001
• extensivă	6,45	57,62	
• inform. lipsește	7,10	15,89	
Complicații evolutive:			
• nu	100,0	78,15	< 0,001
• da	0,0	21,85	
<b>Prognoza</b>	<b>88,39</b>	<b>80,13</b>	

tratamentului specific mai mare de 6 luni, durata până la remisiune mai mare de 6 luni, perioada scurtă până la următoarea acutizare, localizarea extinsă și prezența complicațiilor în primul an al bolii sunt factorii de risc pentru evoluția progresivă a CU. Având în vedere acești factori în ansamblu, probabilitatea prognozei localizării extinse peste 5 ani constituie 80,13%. Respectiv, valorile opuse ale indicatorilor enumerați mai sus pledează în favoarea leziunii distale și peste 5 ani de evoluție cu o precizie de 88,39%.

### 4.8.3. Factorii de risc ai apariției complicațiilor

După 5 ani de evoluție a CU, la 227 de pacienți (74,2%) n-au fost diagnosticate complicații, iar la 79 de pacienți (25,8%) evoluția CU a dus la dezvoltarea hormonorezistenței, la formarea stenozei, pseudopolipozei pronunțate, tubului „inert”, colectomiei și altor complicații evolutive. Analiza unifactorială efectuată la aceste grupuri a pus în evidență o gamă largă de indicatori, asociați cu complicații – consecințele CU. În debutul bolii, cei mai importanți factori nefavorabili, care contribuie la dezvoltarea complicațiilor, sunt:

- perioada îndelungată, > 6 luni, până la remisiune ( $\chi^2 = 68,95$ );
- durata scurtă a primei remisiuni (perioada până la prima acutizare  $\leq 6$  luni ( $\chi^2 = 51,36$ );
- prezența manifestărilor extraintestinale ( $\chi^2 = 51,11$ ) și complicațiilor ( $\chi^2 = 36,59$ );
- nivelul înalt de activitate ( $\chi^2 = 43,05$ ) și debutul acut/subacut al CU ( $\chi^2 = 35,63$ );
- diagnosticul incorect, deseori diagnosticul eronat al infecției intestinale acute ( $\chi^2 = 39,63$ );
- vârsta fragedă la debutul bolii ( $\chi^2 = 21,43$ );
- perioada îndelungată până la confirmarea diagnosticului și administrarea tratamentului specific ( $\chi^2 = 8,54$ ) etc. (tab. 4.25).

Acești factori sunt similari cu factorii asociați cu frecvența acutizărilor și gradul de răspândire a inflamației în intestin, ceea ce denotă o corelație strânsă a ultimilor cu dezvoltarea complicațiilor evolutive ale CU.

Tabelul 4.25

**Factorii din debutul bolii asociați cu dezvoltarea complicațiilor  
după 5 ani de evoluție a CU**

Parametrii	Fără complicații evolutive n=227		Cu complicații evolutive n=79		$\chi^2$	p
	n	%	n	%		
Vârsta la debut:						
≤ 30	53	23,35	38	48,10	21,43	<0,001
31 – 49	117	51,54	35	44,30		
≥ 50	57	25,11	6	7,59		
Severitatea debutului:						
• ușoară	139	61,23	18	22,78	43,05	<0,001
• medie	80	35,24	46	58,23		
• severă	8	3,52	15	18,99		
Caracterul debutului:						
• acut	11	4,85	15	18,99	35,63	<0,001
• subacut	46	20,26	33	41,77		
• treptat	170	74,89	31	39,24		
Factorii declanșatori:						
• nu	122	53,74	26	32,91	10,19	<0,001
• da	105	46,26	53	67,09		
Inclusiv:						
intoxicația alimentară:						
• nu	197	86,78	51	64,56	18,85	<0,001
• da	30	13,22	28	35,44		
Naștere (dintre femei):						
• nu	126	96,92	32	82,05	8,60	<0,01
• da	4	3,08	7	17,95		
Durata până la tratament specific:						
< 1 lună	46	20,26	5	6,33	8,54	<0,05
≥ 1 și ≤ 6 luni	100	44,05	38	48,10		
> 6 luni	81	35,68	36	45,57		
Diagnosticul la debut:						
• CU	57	25,11	5	6,33	39,63	<0,001
• infecție intestinală	31	13,66	36	45,57		
• hemoroizi	68	29,96	21	26,58		
• alte(SII, pancreatită)	71	31,28	17	21,52		

continuare tab. 4.25

Complicații la debut:						
• nu	188	82,82	38	48,10	36,59	<0,001
• da	39	17,18	41	51,90		
Afectări extraintestinale, (numărul pacienților):						
• nu	213	93,83	48	60,76	51,11	<0,001
• da	14	6,17	31	39,24		
Tratament la debut:						
• adecvat	54	23,79	5	6,33	11,48	<0,001
• inadecvat	173	76,21	74	93,67		
Durata până la remisiune:						
< 1 lună	67	29,52	4	5,06	68,95	<0,001
≥ 1 și ≤ 6 luni	126	55,51	26	32,91		
> 6 luni	34	14,98	49	62,03		
Durata până la acutizare:						
≤ 6 luni	71	31,28	61	77,22	51,36	<0,001
>6 luni și ≤ 12 luni	77	33,92	12	15,19		
> 12 luni	79	34,80	6	7,59		

Printre factorii, care caracterizează primul an al bolii, o importanță maximă pentru dezvoltarea complicațiilor în următorii 5 ani au avut:

- numărul acutizărilor în primul an ( $\chi^2 = 70,33$ );
- prezența manifestărilor extraintestinale ( $\chi^2 = 67,23$ );
- prezența complicațiilor ( $\chi^2 = 60,57$ );
- severitatea acutizărilor ( $\chi^2 = 54,02$ ) etc. (tab. 4.26).

Tabelul 4.26

**Factorii primului an de evoluție a CU asociați  
cu apariția complicațiilor după 5 ani de evoluție**

Parametrii	Fără complicații evolutive n=227		Cu complicații evolutive n=79		$\chi^2$	p
	n	%	n	%		
Evoluție timp de 1 an:						
• remisiune	44	19,38	4	5,06	70,33	<0,001
• 1 acutizare	114	50,22	8	10,13		
≥ 2 acutizări	69	30,40	67	84,81		



continuare tab. 4.26

Severitatea acutizării:						
• ușoară	124	54,63	14	17,72	54,02	<0,001
• medie	98	43,17	47	59,49		
• severă	5	2,20	18	22,78		
Localizarea:						
• distală	149	65,64	25	31,65	31,39	<0,001
• extensivă	53	23,35	44	55,70		
• inform. lipsește	25	11,01	10	12,66		
Complicații evolutive:						
• nu	221	97,36	52	65,82	60,57	<0,001
• da	6	2,64	27	34,18		
Afectări extraintestinale (numărul pacienților):						
• nu	212	93,39	42	53,16	67,23	<0,001
• da	15	6,61	37	46,84		
Antibacteriene:						
• nu	201	88,55	57	72,15	11,91	<0,001
• da	26	11,45	22	27,85		
Prednisolon neadecvat:						
• nu	219	96,48	57	72,15	39,21	<0,001
• da	8	3,52	22	27,85		

**Analiza multifactorială** discriminantă a permis evidențierea a 6 indicatori, care caracterizează debutul bolii, după care se deosebesc semnificativ grupurile cu complicații și fără după 5 ani de evoluție a bolii:

1. Vârsta la debutul bolii.
2. Severitatea debutului.
3. Durata până la tratamentul specific.
4. Manifestările extraintestinale.
5. Durata până la remisiune.
6. Durata până la prima acutizare (tab. 4.27).

Conform rezultatelor analizei discriminante, cunoașterea celor 6 factori, enumerați mai sus, permite a prognoștica apariția unor complicații în timp de 5 ani cu precizia de până la 72,15%, iar absența consecințelor CU - cu o precizie de 82,38, ceea ce corespunde unui nivel înalt al semnificației de pronosticare.

Includerea în analiza multifactorială detaliată a indicatorilor, care caracterizează primul an al evoluției CU, n-a schimbat esențial precizia prognozei (tab. 4.28).

Tabelul 4.27

**Factorii din debutul bolii informativi pentru  
prognozarea complicațiilor CU peste 5 ani de evoluție**

Factorii	Frecvența (%)		P
	Fără complicații evolutive n=227	Cu complicații evolutive n=79	
Vârsta la debut:			
≤ 30	23,35	48,10	< 0,001
31 – 49	51,54	44,30	
≥ 50	25,11	7,59	
Severitatea debutului:			
• ușoară	61,23	22,78	< 0,001
• medie	35,24	58,23	
• severă	3,52	18,99	
Durata până la tratament specific:			
< 1 lună	20,26	6,33	< 0,001
≥ 1 și ≤ 6 luni	44,05	48,10	
> 6 luni	35,68	45,57	
Afectări extraintestinale (numărul pacienților):			
• nu	93,83	60,76	<0,001
• da	6,17	39,24	
Durata până la remisiune:			
< 1 lună	29,52	5,06	< 0,001
≥ 1 și ≤ 6 luni	55,51	32,91	
> 6 luni	14,98	62,03	
Durata până la acutizare:			
≤ 6 luni	31,28	77,22	< 0,001
>6 luni și ≤12 luni	33,92	15,19	
> 12 luni	34,80	7,59	
<b>Prognoza</b>	<b>82,38</b>	<b>72,15</b>	

Tabelul 4.28

**Factorii în primul an de CU informativi pentru  
prognozarea complicațiilor CU peste 5 ani de evoluție**

Factorii	Frecvența (%)		P
	Fără complicații evolutive n=227	Cu complicații evolutive n=79	
Vârsta la debut:			
≤ 30	23,35	48,10	< 0,001
31 – 49	51,54	44,30	
≥ 50	25,11	7,59	
Severitatea debutului:			
• ușoară	61,23	22,78	< 0,001
• medie	35,24	58,23	
• severă	3,52	18,99	
Durata până la tratament specific:			
< 1 lună	20,26	6,33	< 0,001
≥ 1 și ≤ 6 luni	44,05	48,10	
> 6 luni	35,68	45,57	
Durata până la remisiune:			
< 1 lună	29,52	5,06	< 0,001
≥ 1 și ≤ 6 luni	55,51	32,91	
> 6 luni	14,98	62,03	
Durata până la acutizare:			
≤ 6 luni	31,28	77,22	< 0,001
>6 luni și ≤12 luni	33,92	15,19	
> 12 luni	34,80	7,59	
Complicații evolutive:			
• nu	97,36	65,82	< 0,001
• da	2,64	34,18	
Afectări extraintestin.:			
• nu	93,39	53,16	< 0,001
• da	6,61	46,84	
Tratament de menținere: <i>Inclisiv:</i> prednisolon inadecvat:			
• nu	96,48	72,15	< 0,001
• da	3,52	27,85	
<b>Prognoză</b>	<b>88,99</b>	<b>70,89</b>	

**Concluzie.** Analiza discriminantă a arătat că pentru prognozarea dezvoltării complicațiilor după 5 ani de evoluție a bolii sunt suficient de informativi șase indicatori din debutul bolii. Vârsta la debutul bolii sub 30 de ani, gradul maximal de severitate a activității debutului CU, durata până la confirmarea diagnosticului și până la administrarea tratamentului specific mai mare de 6 luni, prezența manifestărilor extraintestinale, durata până la remisiune mai mare de 6 luni, perioada scurtă până la următoarea acutizare sunt factorii de risc pentru evoluția progresivă. La prezența acestor factori în ansamblu, probabilitatea dezvoltării complicațiilor pe parcursul a 5 ani constituie 70,89%. Corespunzător, valorile opuse ale indicatorilor de mai sus în ansamblu pledează în favoarea lipsei complicațiilor și după 5 ani de evoluție, cu o precizie de prognozare de 88,99%.

În tabelul 4.29 sunt comparați factorii de risc pentru diferite variante de evoluție a CU. Unii dintre acești factori (vârsta la debutul bolii  $\leq 30$  de ani, gradul de severitate al activității debutului CU) nu sunt modificabili. Astfel de factori cum ar fi prezența complicațiilor și localizarea extinsă a colitei au fost atribuiți la modificabili convențional, deoarece într-un șir de cazuri acestea pot fi influențați de administrarea precoce a tratamentului adecvat. La modificabil convențional este atribuit și statutul nefumătorului, deoarece, în ciuda faptului că fumatul este un factor de protecție pentru reducerea frecvenței de recidivare, acesta nu poate fi recomandat pacienților în legătură cu riscul bolilor cardiovasculare etc.

Tabelul 4.29

**Factorii de risc asociați cu acutizările frecvente, localizarea extinsă și dezvoltarea complicațiilor pe parcursul a 5 ani de evoluție a CU**

Factorii în debut și în primul an de boală	Particularitățile evoluției pe parcursul a 5 ani		
	Recidive frecvente	Localizare extinsă	Complicații
<b>Nemodificabili</b>			
Severitatea activității debutului CU	+	+	+
Prezența manifestărilor extraintestinale	+		+
Vârsta la debutul bolii $\leq 30$ ani	+	+	+
<b>Modificabili convențional</b>			
Prezența complicațiilor	+	+	

continuare tab. 4.29

Localizarea răspândită a colitei		+	
Statutul nefumătorului	+		
<b>Modificabili</b>			
Durata până la tratamentul specific mai mare de 6 luni	+	+	+
Tratamentul inadecvat la debutul bolii	+		
Durata până la remisiune mai mare de 6 luni	+	+	+
Durata terapiei de menținere $\leq 1$ lună	+		
Durata primei remisiuni $\leq 6$ luni		+	+

Cei mai importanți factori de risc ai evoluției nefavorabile a CU – durata până la tratamentul specific mai mare de 6 luni, tratamentul inadecvat la debutul bolii, durata până la remisiune mai mare de 6 luni etc. sunt factori modificabili. Prin urmare, diagnosticul precoce și administrarea oportună a tratamentului adecvat pot preveni evoluția nefavorabilă a CU. Scopul terapiei trebuie să fie cuparea cât mai rapidă a acutizării și menținerea cât mai îndelungată a remisiunii clinice și endoscopice.

#### 4.8.4. Rolul infecției intestinale secundare la pacienți cu colită ulceroasă

În ultimii ani este pe larg discutată microflora obligatorie și facultativă cu rol de trigger în dezvoltarea patologiei și în provocarea acutizărilor [178]. Însă frecvența și rolul infecției intestinale secundare în evoluția CUN sunt studiate insuficient.

Pentru evaluarea frecvenței și rolului infecției intestinale secundare în CU a fost efectuat un studiu special.

**Material și metode.** Studiul a fost deschis, prospectiv și s-a efectuat în Secția Gastroenterologie a Spitalului Clinic Republican. Pacienții cu colită ulceroasă internați în secție în perioada anilor 2005–2008 au fost investigați complex pentru confirmarea diagnosticului, determinarea gradului de acutizare și a localizării afectării, precum și cu scopul deter-

minării semnelor infecției intestinale secundare și/sau creșterii excesive a florei condiționat-patogene. Depistarea florei patogene (*Staphylococcus aureus*, *Clostridium*) sau a florei condiționat-patogene în titre înalte ( $> 10^5$ - $10^7$ ) în coprocultură au reprezentat criterii pentru confirmarea infecției secundare intestinale.

La necesitate s-au utilizat pentru investigații microbiologice și serologice excluderea infecției acute intestinale (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*). Coprocultura se efectua pentru depistarea florei patogene și condiționat-patogene: tulpinile *E. coli* și *Staphylococcus* cu proprietăți hemolizante, *Acinetobacter*, *Proteus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Klebsiella* ș.a. Pentru aprecierea activității bolii și determinarea corelațiilor clinico-biologice s-au cercetat numărul de celule sangvine, nivelul de Hb, creatinina serică, albumină, ALT, AST, GGTP, fosfatază alcalină, VSH-ul, proteina C-reactivă, nivelul plasmatic al Na, K, Ca, Cl, Fe etc.

**Rezultate.** În studiu au fost incluși 156 de bolnavi cu colită ulceroasă nespecifică: 63 de bărbați (40,4%) și 93 de femei (59,6%), cu vârste cuprinse între 16 și 77 de ani, vârsta medie  $40,9 \pm 12,4$ . La 47 de pacienți (30,1%) a fost determinată infecția secundară intestinală cu depistarea florei patogene (*Stafilococcus aureus* – 7 pacienți; alți *Stafilococci hemolitici* – 5; *E. coli hemolitica* – 18) și/sau a titrelor înalte ale unui sau mai multor microorganisme condiționat-patogene: *Enterococcus* – 11 bolnavi; *Citrobacter* – 10; *Klebsiella* – 6; *Proteus mirabilis* – 7; *Clostridium* – 2; *Acinetobacter* – 2 ș.a. În tabelul 4.30 sunt prezentate caracteristicile demografice și clinice în aceste două grupuri de pacienți: A – cu semne de infecție intestinală secundară și B – fără acestea.

După cum se vede din tab. 4.30, vârsta pacienților în momentul acutizării și în debutul bolii și durata bolii nu se deosebeau în ambele grupuri. Este inopinat faptul prevalenței infecției intestinale secundare la bărbați ( $p < 0,01$ ). La bolnavii cu infecția intestinală secundară s-a depistat mai frecvent afectarea extinsă a colonului. De exemplu, rata colitei totale și celei subtotale este de 34,04% în grupul A și de 19,26% în grupul B, tendința nefiind semnificativă statistic ( $p = 0,071$ ). Indicele activității după Truelove & Witts și după MAYO a fost în medie mai înalt în grupul de pacienți cu infecții intestinale secundare ( $p < 0,001$ ).

Numărul de bolnavi cu indicele activității maxim  $\geq 11$  a fost mai mare, de asemenea, în grupul A: 29,79% și 8,26%, după Truelove &

Witts, ( $p < 0,01$ ), 19,15% și 3,67%, după MAYO ( $p < 0,01$ ). Aceste date permit să concluzionăm că suprapunerea unei infecții secundare agravează evoluția CU.

Tabelul 4.30

## Caracteristicile demografice și clinice ale pacienților

Caracteristicile	Pacienți cu infecție intestinală secundară, A (n = 47)	Pacienți cu colită ulceroasă fără semne de infecție intestinală secundară, B (n = 109)	P
Sexul:			
• masculin	27 (57,5%)	36 (33,0%)	< 0,01 <sup>1</sup>
• feminin	20 (42,5%)	73 (67,0%)	
Populația:			
• urbană	20 (42,6%)	48 (44,0%)	> 0,05 <sup>1</sup>
• rurală	27 (57,4%)	61 (56,0%)	
Vârsta medie (ani)	39,15±12,82	41,68±12,30	> 0,05 <sup>2</sup>
Vârsta medie în debutul bolii (ani)	35,36±12,84	37,82±13,10	> 0,05 <sup>2</sup>
Durata bolii (ani)	3,82±5,77	3,69±3,61	> 0,05 <sup>2</sup>
Indicele modificat Truelove & Witts	9,34±2,48	6,74±2,35	< 0,001 <sup>2</sup>
Indicele MAYO	8,91±1,87	6,83±2,30	< 0,001 <sup>2</sup>
Numărul de pacienți cu:			
• indicele modificat Truelove & Witts ≥ 11	14 (29,79%)	9 (8,26%)	< 0,01 <sup>3</sup>
• indicele MAYO ≥ 11	9 (19,15%)	4 (3,67%)	< 0,01 <sup>3</sup>
Localizarea afectării:			
• colita distală	13 (27,66%)	48 (44,04%)	> 0,05 <sup>3</sup>
• colita pe stânga	18 (38,30%)	40 (36,70%)	
• colita subtotală și cea totală	16 (34,04%)	21 (19,26%)	

<sup>1</sup> = criteriul  $\chi^2$  cu corecție la continuitate; <sup>2</sup> = criteriul Student; <sup>3</sup> = criteriul  $\chi^2$

Cele mai informative criterii ale infecției secundare sunt, după rezultatele noastre, leucocitoza cu devierea formulei leucocitare spre stânga

și mărirea VSH-ului (tab. 4.31). Mărirea VSH-ului corelează cu indicele activității, îndeosebi cu indicele de activitate Truelove & Witts ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,001$ ). Numărul semnificativ mai mare al bolnavilor cu VSH-ul mărit în grupul A, comparativ cu grupul B (72,34% și 37,61% respectiv;  $p < 0,001$ ) poate fi explicat prin numărul mai mare de bolnavi cu grad înalt al activității bolii în grupul A. Cantitatea de leucocite și de neutrofile nu are o corelație certă cu gradul activității bolii: coeficientul corelației Pirson între indicele de activitate Truelove & Witts și nivelul de leucocite/neutrofile este 0,2/0,22, respectiv. În același timp, numărul de pacienți cu leucocitoză și cu deviere spre stânga a formulei leucocitare este mult mai mare în grupul A, comparativ cu grupul B: 55,32% și 65,96%, comparativ cu 9,17% și cu 8,26%,  $p < 0,001$ . Probabil, leucocitoza pronunțată și devierea spre stânga a formulei leucocitare reflectă nu atât gradul de activitate al colitei ulcerose, cât suprapunerea unei infecții intestinale secundare.

Tabelul 4.31

## Caracteristicile biologice ale pacienților cu colită ulcerosă

Caracteristicile	Pacienții cu infecție intestinală secundară, A (n = 47)	Pacienții fără semne de infecție intestinală secundară, B (n = 109)	P
Numărul de pacienți, (%) cu:			
• leucocitoză ( $> 9 \times 10^9 / \text{mm}^3$ )	26 (55,32%)	10 (9,17%)	$< 0,001^3$
• deviere spre stânga în leucogramă (neselectate $> 6\%$ )	31 (65,96%)	9 (8,26%)	$< 0,001^3$
• trombocitoză ( $> 320 \times 10^3 / \text{mm}^3$ )	11 (23,40%)	13 (11,93%)	$> 0,05^3$
• VSH $> 10$ la bărbați și $> 15$ la femei	34 (72,34%)	41 (37,61%)	$< 0,001^3$
• majorarea nivelului de $\alpha_2$ -globuline	38 (80,85%)	75 (68,81%)	$> 0,05^3$
• majorarea nivelului de $\gamma$ -globuline	30 (63,83%)	57 (52,29%)	$> 0,05^3$



continuare tab. 4.31

• proteina C-reactivă pozitivă	16 (34,04%)	29 (26,61%)	> 0,05 <sup>3</sup>
• anticorpi antifosfolipidici pozitivi	3 (6,38%)	36 (33,03%)	< 0,001 <sup>3</sup>
Hemoglobina (g/l)	112,98±17,89	121,04±22,16	> 0,05 <sup>2</sup>
Eritrocitele (10 <sup>12</sup> /l)	3,91±0,60	4,10±0,63	> 0,05 <sup>2</sup>
Leucocitele (10 <sup>9</sup> /l)	9,68±3,04	6,74±1,90	< 0,001 <sup>2</sup>
• nesegmentate (%)	11,00±9,09	2,55±2,56	< 0,001 <sup>2</sup>
• segmentate (%)	55,24±12,66	61,09±8,06	< 0,001 <sup>2</sup>
• limfocite (%)	23,11±9,31	27,80±6,72	< 0,001 <sup>2</sup>
• monocite (%)	6,33±3,33	5,83±2,88	> 0,05 <sup>2</sup>
Trombocitele (10 <sup>9</sup> /l)	379,75±149,75	285,46±108,45	< 0,001 <sup>2</sup>
VSH-ul (mm/oră)	26,50±16,08	14,57±11,33	< 0,001 <sup>2</sup>
Hematocritul (%)	33,16±5,64	37,06±6,41	< 0,001 <sup>2</sup>
Proteina totală (g/l)	68,39±8,72	71,75±8,39	< 0,05 <sup>2</sup>
• albumină (%)	45,28±8,41	48,17±6,88	< 0,05 <sup>2</sup>
• globuline (%):			
α <sub>1</sub> (%)	7,47±2,46	7,21±1,82	> 0,05 <sup>2</sup>
α <sub>2</sub> (%)	12,48±2,44	11,45±2,38	< 0,05 <sup>2</sup>
β (%)	12,41±2,23	13,31±2,77	> 0,05 <sup>2</sup>
γ (%)	21,61±5,61	19,33±3,71	< 0,01 <sup>2</sup>
ALT (UI/l)	36,55±17,63	40,31±23,05	> 0,05 <sup>2</sup>
AST (UI/l)	26,43±12,56	29,26±13,06	> 0,05 <sup>2</sup>
Fosfataza alcalină (UI/l)	182,36±57,30	195,56±41,17	> 0,05 <sup>2</sup>
Gamaglutamiltranspeptidaza (UI/L)	26,26±14,83	30,67±17,00	> 0,05 <sup>2</sup>
K <sup>+</sup> (nmol/l)	4,33±0,45	4,58±0,41	< 0,001 <sup>2</sup>
Na <sup>+</sup> (nmol/l)	140,86±3,79	144,51±6,57	< 0,001 <sup>2</sup>
Fe seric (mmol/l)	12,33±9,90	9,41±5,18	< 0,05 <sup>2</sup>
CIC (UO)	130,11±40,43	133,63±33,50	> 0,05 <sup>2</sup>
Ig G (mg/ml)	1659,50±598,80	1809,81±612,45	> 0,05 <sup>2</sup>
Ig A (mg/ml)	261,17±101,17	270,19±107,74	> 0,05 <sup>2</sup>
Ig M (mg/ml)	169,75±68,73	170,19±60,77	> 0,05 <sup>2</sup>

<sup>1</sup> = criteriul  $\chi^2$  cu corecție la continuitate; <sup>2</sup> = criteriul Student; <sup>3</sup> = criteriul  $\chi^2$

Numărul de pacienți cu nivel ridicat al altor indici ai sindromului inflamator general, așa ca  $\alpha$ 2-,  $\gamma$ -globulinele, trombocitele, proteina C-reactivă pozitivă, a fost același în ambele grupuri. Însă analiza comparativă a datelor medii a arătat scăderea semnificativă a hematocritului ( $p < 0,01$ ), a proteinei generale ( $p < 0,05$ ), a albuminelor ( $p < 0,05$ ) și mărirea nivelului trombocitelor ( $p < 0,001$ ), a  $\alpha$ 2 și  $\gamma$ -globulinelor ( $p < 0,01$ ) în grupul A. Probele biochimice ale ficatului și indicii imunologici nu se deosebeau veridic în grupurile supuse studiului (tab. 4.31).

**Concluzii.** Studiul a demonstrat că infecția intestinală secundară deseori agravează acutizările moderate și severe ale CU (30,1% din cazuri). Leucocitoza cu deviere a formulei leucocitare spre stânga și mărirea considerabilă a VSH-ului reprezintă criterii informative în infecția intestinală secundară. Pentru depistarea infecției intestinale secundare este necesar de a efectua analiza bacteriologică a maselor fecale.

Severitatea bolii poate fi cauzată de suprapunerea infecției intestinale secundare și în cazul dat, probabil, este indicat tratamentul antibacterian. Eficacitatea tratamentului antibacterian este analizată în compartimentul 7.1.2.

## 4.9. CONCLUZII

Colita ulcerasă este o boala cu un spectru larg de manifestări clinice și cu diverse variante de evoluție. În cele mai multe cazuri, boala debuta prin rectoragii (88,9%) și diaree (84,6%). Cu toate acestea, la 65,7% din pacienți debutul bolii are un caracter treptat, iar simptomele sindromului inflamator se întâlnesc relativ rar, de exemplu, creșterea temperaturii corpului s-a atestat doar la 15% din pacienți. Aceste particularități ale debutului provoacă anumite dificultăți în diagnostic, întârziând administrarea terapiei specifice. ***Pentru diagnosticul oportun al debutului CU este necesară efectuarea examinării endoscopice a intestinului (cel puțin, rectoromanoscopie sau rectosigmoidoscopie) la toți pacienții cu rectoragii, indiferent de prezența sau absența altor simptome ale CU.***

Indiferent de tratament la majoritatea pacienților (72,9%) în decurs de 6 luni se obține remisiunea clinică. Cu toate acestea, la 43,1% din pacienți s-a înregistrat acutizarea deja în primele 6 luni după remisiune și

încă la 41,2% - în următoarele 6 luni. Mai mult decât atât, la acutizările ulterioare în mediu crește activitatea și extensiunea leziunii. ***Aceste fapte indică la necesitatea administrării tratamentului de menținere pentru a preveni progresarea bolii.***

Monitoringul particularităților clinice și evolutive ale CU pe parcursul unei perioade îndelungate (peste 10-15 ani) au scos în evidență ***legitățile evoluției bolii:***

- Varianta cea mai frecventă a evoluției CU este cea cu recidive rare; cu timpul frecvența acestei variante crește, în timp ce frecvența variantei cu acutizări frecvente tinde să scadă.
- CU are în general un caracter progresiv de evoluție:
  - crește semnificativ proporția recidivelor cu grad moderat de activitate, paralel cu scăderea frecvenței acutizărilor cu grad ușor de activitate;
  - crește semnificativ frecvența formelor extinse ale CU (cu toate acestea, chiar și pe parcursul a 10 ani de monitorizare și mai mult, la 19% din pacienți se păstrează localizarea distală a colitei);
  - crește semnificativ frecvența complicațiilor CU, numărul pacienților cu complicații ale bolii crește cu 10-15% la fiecare 5 ani de evoluție și ajunge la 50,6% peste 10 ani și mai mult;
- Manifestările extraintestinale sunt diagnosticate la 17,0 – 21,5% din pacienți. Cu trecerea timpului numărul pacienților cu astfel de simptome nu crește esențial. Excepție fac artropatiile, îndeosebi poliartropatiile periferice a căror frecvență crește progresiv după 10 ani de evoluție a bolii. În același timp, leziunile oculare, cutanate și ale cavității bucale sunt caracteristice pentru debutul bolii și mai rar sunt diagnosticate la evoluție îndelungată a CU.

Monitorizarea îndelungată a dinamicii progresării CU a permis ***elaborarea clasificării variantelor evoluției CU:***

- I. Evoluție rar recidivantă ( $\leq 1$  acutizare/an), fără extinderea inflamației în intestin și fără complicații;
- II. Evoluție rar recidivantă cu extinderea inflamației în intestin și/sau cu complicații;
- III. Evoluție frecvent recidivantă ( $\geq 2$  acutizări/an), fără extinderea inflamației în intestin și fără complicații;

- IV. Evoluție frecvent recidivantă cu extinderea inflamației în intestin și/sau cu complicații.

Aproximativ la fiecare al doilea pacient se menționează o evoluție relativ favorabilă cu recidive rare și fără complicații (varianta I) pe parcursul unei perioade îndelungate, mai mare de 10-15 ani. În același timp, aproximativ la fiecare al treilea pacient (28-35% din bolnavi în diferite perioade ale bolii) se înregistrează o evoluție nefavorabilă cu recidive frecvente și progresarea bolii (IY variantă).

Astfel de *deosebiri radicale în variantele evolutive ale bolii dictează necesitatea unui management al pacienților*. Cu toate acestea, criteriile de prognozare a CU nu au fost elaborate. Studiarea diverselor caracteristici demografice, sociale, igienice, anamnestice n-au evidențiat factorii asociați cu diferite variante ale evoluției bolii (cu excepția vârstei pacientului la debutul bolii). Mult mai informativi sunt factorii clinici, care determină particularitățile debutului bolii și tratamentul acesteia. Cu ajutorul analizei multifactoriale discriminante au fost evidențiați factorii, asociați cu evoluția frecvent recidivantă și progresivă a bolii. *Factorii evidențiați ai evoluției nefavorabile sunt clasificați* în funcție de posibilitatea corecției lor terapeutice după cum urmează:

- **nemodificabili:**
  - vârsta la debutul bolii  $\leq 30$  ani;
  - severitatea activității debutului CU ;
  - prezența manifestărilor extraintestinale.
- **modificabili condiționat:**
  - prezența complicațiilor;
  - localizarea extinsă a colitei;
  - statutul nefumătorului.
- **modificabili:**
  - durata până la administrarea terapiei specifice mai mare de 6 luni,
  - tratamentul inadecvat la debutul bolii;
  - durata până la remisiune mai mare de 6 luni;
  - durata terapiei de menținere  $\leq 1$  lună;
  - durata primei remisiuni  $\leq 6$  luni.

Unii factori, cum ar fi prezența complicațiilor și localizarea extinsă a colitei, au fost calificați drept modificabili convențional, deoarece într-un șir de cazuri administrarea precoce a tratamentului adecvat poate influen-

ta asupra acestor parametri. Astfel s-a demonstrat că în caz de asociere a infecției intestinale secundare, care se întâlnește la 30,1% din cazurile de CU cu grad moderat și înalt al activității, administrarea terapiei antibacteriene poate îmbunătăți prognosticul bolii. La modificabili convențional este atribuit și statutul nefumătorului, deoarece, în ciuda faptului că fumatul este un factor de protecție pentru reducerea frecvenței recidivante, nu poate fi recomandat pacienților ca urmare a riscului bolilor cardiovasculare etc. O atenție deosebită trebuie acordată faptului că cei mai importanți factori de risc ai evoluției nefavorabile a CU, precum durata până la administrarea tratamentului specific mai mare de 6 luni, tratamentul inadecvat la debutul bolii, durata până la remisiune mai mare de 6 luni etc., sunt factori modificabili. ***Prin urmare, diagnosticul precoce și administrarea oportună a tratamentului adecvat pot preveni evoluția nefavorabilă a CU. Scopul terapiei trebuie să fie cuparea acutizării cât mai curând posibil și menținerea cât mai îndelungată a remisiunii clinice și endoscopice.*** Este inadmisibilă persistența CU active, chiar și cu un grad ușor, deoarece s-a demonstrat că și în acest caz se observă agravarea bolii și dezvoltarea complicațiilor.

## 5. METODE CONTEMPORANE DE DIAGNOSTIC AL COLITEI ULCEROASE

În pofida tabloului clinic caracteristic, a semnelor tipice de laborator și instrumentale, în prezent nu există *semne patognomice ale CU*, lipsește „standardul de aur” pentru diagnostic. Diagnosticul de CU se stabilește pe baza complexului de simptome clinice și endoscopice, iar la necesitate se recurge la teste histologice și de laborator. La etapele inițiale ale bolii este necesar examenul coprologic și serologic pentru a exclude originea infecțioasă a bolii, inclusiv tuberculoza colonului.

### 5.1. EVALUAREA TABLOULUI MACRO- ȘI MICROSCOPIC

Prin vizualizarea mucoasei intestinale se confirmă diagnosticul de CU, de asemenea, se poate aprecia extinderea și severitatea leziunilor în intestin, criterii determinative la alegerea tacticii terapeutice.

Cea mai informativă metodă de apreciere a tabloului macroscopic este colonoscopia cu vizualizarea ileonului terminal [85]. În cursul acestei investigații este recomandată prelevarea de bioptate multiple cu un examen histologic ulterior, care permite confirmarea diagnosticului prin criterii microscopice.

Criterii endoscopice specifice CU nu există [250]. Semne endoscopice caracteristice sunt: inflamație continuă, confluentă, concentrică a mucoasei colonului cu implicarea rectului. Criterii endoscopice de severitate a procesului sunt: aspect granular, fragilitate, ulcere cu inflamație în jur, hemoragie spontană. Din anii '60, în practica clinică se utilizează scoruri prin care CU se clasifică în 4 grade de activitate: 0 – remisiune, 1 – minimală, 2 – moderată, 3 – maximală (tab. 5.1).

În stadiul de remisiune, consecutivă unei evoluții recidivante de durată, tabloul endoscopic va avea următoarele caracteristici: mucoasă atrofiată, nivelarea sau absența haustrelor, pseudopolipi și îngustarea lumenului intestinal [250]. Stricturile intestinale, survenite după o evoluție îndelungată a CU, sunt factori de risc pentru cancerul colorectal [222].

Tabelul 5.1

## Scoruri endoscopice de apreciere a gradului de activitate al colitei ulcerose

Autori	Aspectul mucoasei în caz de:			
	remisiune	activitate minimală	activitate moderată	activitate maximală
Baron și coaut., 1964 [14]	aspect normal: mucoasa mată, desen vascular net, fără hemoragii spontane și de contact	aspectul nu este normal, dar fără tendință de sângerare	tendință moderată la sângerare prin contact, dar nu spontană	sângerare spontană importantă
Schroeder și coaut., 1987 [238]	aspect normal	inflamație ușoară: eritem, desen vascular șters, friabilitatea mucoasei	inflamație moderată: hiperemie, lipsa desenului vascular, eroziuni	inflamație maximală: hemoragii spontane, ulcere
Feagan și coaut., 2005 [84]	mucoasa normală, netedă, luciu păstrat, desen vascular clar	aspect granular al mucoasei, desen vascular șters sau absent	similar activității minimale, dar se adaugă friabilitatea mucoasei, lipsește tendința la sângerare spontană	similar activității moderate, dar prezintă sângerarea spontană
Mayo [85]	aspect normal	inflamație moderată	inflamație moderată, eroziuni, sângerări prin contact	inflamație importantă, ulcere, sângerări spontane

În cazurile de CU cu debut sever sau în acutizări severe există riscul de perforație a intestinului, din acest motiv colonoscopia este contraindicată preferându-se radiografia panoramică a abdomenului, care permite excluderea megacolonului toxic și a unei eventuale perforații. După ce starea pacientului se stabilizează, se poate efectua sigmoidoscopia sau rectoromanoscopia.

**Examenul radiologic** cu dublu contrast (irigoscopia) permite aprecierea severității și extinderii leziunii intestinale, însă este mai puțin informativă în comparație cu colonoscopia [43].



Semne radiologice pentru CU sunt: relief al mucoasei neregulat, imprecis, asimetric, cu aspect granular, pliuri îngroșate, protruțiuni în formă de pete albe de bariu sau nișe (corespund defectelor eroziv-ulceroase), defecte de umplere (corespund pseudopolipilor). În afectarea severă sunt puse în evidență ulcere profunde, care penetrează micoasa și se extind în submucoasă sub formă de „ulcerații în buton de cămașă” (fig. 5.1). La 15-20% dintre pacienții cu colită totală severă se depistează „ileită de reflux” (*backwash ileitis*):



Fig. 5.1. Tablou radiologic în caz de CU cu afectare totală.

dilatarea ileonului terminal cu aspect granular al mucoasei ileonului, valva ileo-cecală deschisă și deformată. În stadiile avansate haustrația dispare, pereții colonului se îngroășă, devenind rigizi, lumenul intestinal în porțiunea afectată se îngustează, intestinul se scurtează. În ansamblu, intestinul capătă aspectul de tub rigid scurtat (fig.5.2) [79].

Examenul radiologic cu dublu contrast este contraindicat în colita severă, deoarece introducerea de bariu și insuflarea colonului inflammat pot cauza megacolon toxic (fig.5.3).

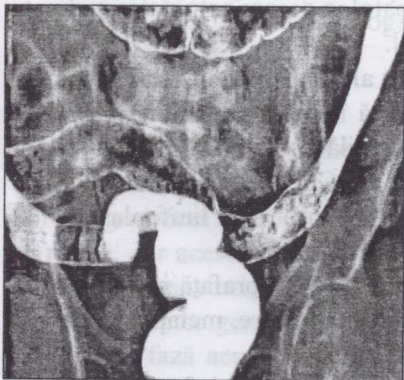


Fig. 5.2. Tablou radiologic al colonului cu aspect de tub rigid scurtat

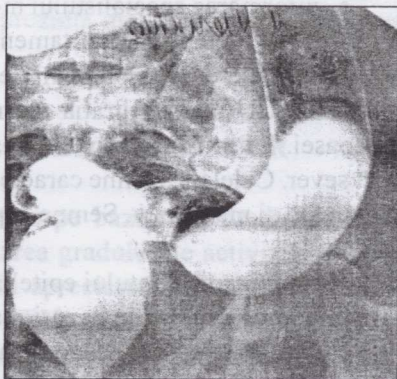


Fig. 5.3. Tablou radiologic al megacolonului toxic.



Există o serie de metode instrumentale noi, utilizate la diagnosticarea CU: ultrasonografia abdominală cu sau fără umplerea colonului cu apă - hidrocolonoultrasonografie [72, 204], colonografie virtuală prin metode de tomografie computerizată sau de rezonanță magnetică nucleară [2,237], endoscopia cu balon și cu capsulă [116]. Însă criteriile diagnostice pentru aceste metode nu au fost precizate, iar sensibilitatea și specificitatea lor nu sunt superioare colonoscopiei, din care motiv nu pot fi considerate alternativele examenului endoscopic [250]. În scopul diagnosticului precoce al cancerului de intestin se utilizează cromoendoscopia, endoscopia digitală, microendoscopia, care permit depistarea displaziei și metaplasiei în cursul examenului endoscopic cu ajutorul coloranților speciali, a prelucrării digitale sau a amplificării imaginii [143].

Un subiect dificil și controversat este specificitatea criteriilor microscopice/ histologice în CU. Cunoștințele actuale, bazate pe multiplele cercetări axate pe studierea tabloului histologic al bolii, nu permit elaborarea criteriilor patognomonice ale CU [250]. Mai mult ca atât, manifestările histologice caracteristice ale bolii sunt în funcție de activitatea și durata afecțiunii și de tratamentul administrat. Astfel, criteriile histologice concomitente puseului de debut și cele apreciate într-un puseu ulterior comportă diferențe. Din acest motiv, un examen histologic adecvat în CU presupune următoarele:

- prelevarea mai multor biopate din diferite zone intestinale, inclusiv din rect;
- informarea specialistului morfopatolog despre activitatea și durata bolii, metodele de tratament [23].

În primele două săptămâni de debut al bolii, semnul morfologic caracteristic CU este infiltrația plasmocitară în limitele laminei propria a mucoasei. Infiltrația transmurală este posibilă numai în cazurile de debut acut sever. Celelalte semne caracteristice ale CU apar, de obicei, după 4-6 săptămâni și mai târziu. Semne suplimentare infiltrației limfoplasmocitare sunt:

- modificarea stratului epitelial: epiteliul de suprafață neuniform;
- cu eroziuni, iar în cazuri mai severe cu ulcere, metaplasie Pannet (celule Pannet în adâncimea criptelor);
- anomalii arhitecturale ale criptelor: ramificare, deformare, atrofie, cript-abcese (fig.5.4.) [63].

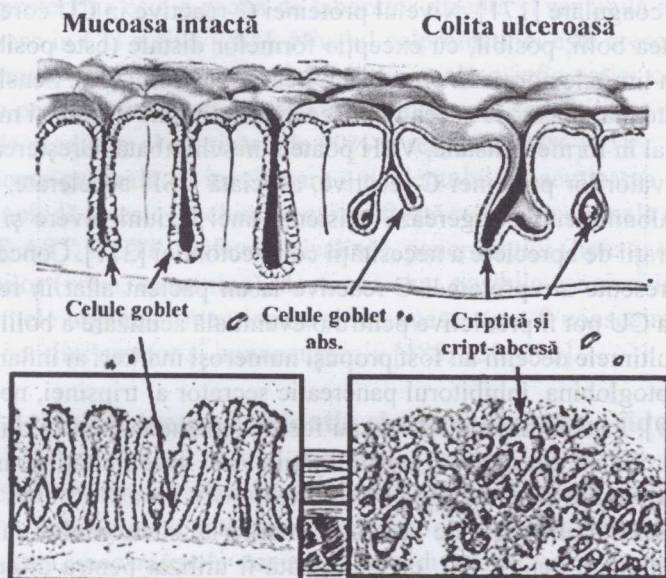


Fig. 5.4. Tablou microscopic al CU.

Perioadele de remisiune sunt caracterizate printr-un infiltrat inflamator cronic limfoplasmocitar mai puțin intens și anomalii arhitecturale epeteliale (reducerea numărului de cripte glandulare, scurtarea și ramificarea acestora).

Astfel, investigația endoscopică cu prelevarea de biotrate multiple, supuse apoi examenului histologic, reprezintă metoda de diagnostic cea mai informativă în CU.

## 5.2. EVALUAREA DATELOR DE LABORATOR

Diagnosticul de CU nu se stabilește pe baza testelor de laborator de rutină, dar acestea permit determinarea gradului de activitate al bolii la momentul investigării, în special, la aprecierea indicatorilor sindromului inflamator general: accelerarea VSH, creșterea concentrației proteinelor de fază acută (proteina C-reactivă,  $\alpha$ -2-macroglobulinele,  $\beta$ -2-microglobulinele, orosomucoidul, haptoglobina etc.), leucocitoză cu devierea formulei leucocitare spre stânga, trombocitoză și activarea facto-

rilor de coagulare [171]. Nivelul proteinei C-reactive în CU corelează cu activitatea bolii, posibil, cu excepția formelor distale (este posibilă păstrarea în limitele normei a proteinei C-reactive) [216, 277]. Sensibilitatea VSH este mai joasă, de aceea în puseele cu activitate ușoară și moderată, în special în formele distale, VSH poate fi neschimbată. Creșterea importantă a valorilor proteinei C-reactive, asociată VSH accelerate, anemiei și hipoalbuminiei sugerează existența unei leziuni severe și impune considerații de apreciere a necesității colonectomiei [271]. Concentrațiile stabil crescute ale proteinei C-reactive la un pacient aflat în remisiune clinică a CU pot fi predictive pentru o eventuală acutizare a bolii [171].

În ultimele decenii au fost propuși numeroși markeri ai inflamației în CU: haptoglobina, inhibitorul pancreatic secretor al tripsinei, neopterină ș.a. [109]. Însă aceste metode nu au fost recomandate pentru utilizare în practica clinică din motivul sensibilității și/sau specificității joase în raport cu costurile crescute și complexitatea.

Nu există un indice de laborator, marker al sindromului inflamator, cu specificitate pentru CU, care să poată fi utilizat pentru diferențierea acestuia de alte colite [250].

Anemia, obiectivizată prin scăderea valorilor hemoglobinei și eritrocitelor în sângele periferic, are un mecanism complex în CU: anemia sideropenică, condiționată de pierderile de sânge cronice, și anemia de boală cronică, generată de acțiunea toxică supresivă asupra măduvei hematopoietice. Corelațiile între severitatea anemiei și leziunile inflamatorii din intestin nu sunt permanente, cu toate că în cazurile grave anemia este factorul determinant al stării generale a pacientului, inclusiv în formele distale de CU. Nivelul hemoglobinei nu este un factor de prognostic și nici un predictor al acutizărilor bolii [38].

În forme severe CU se asociază cu dereglări metabolice caracterizate prin accentuarea proceselor catabolice, manifestate clinic prin pierdere ponderală, iar în probele de laborator prin scăderea nivelului de proteină generală și albumine. Depleția valorilor albuminei poate fi generată și de pierderi crescute de proteine prin mucoasa intestinală afectată de dereglarea proceselor de sinteză proteică în ficat. În acest context, hipoalbuminemia la pacienții cu CU este un indicator al activității procesului lezional și un factor de prognostic nefavorabil, care impune necesitatea tratamentului intensiv [171].

Calprotectina este o probă de laborator recentă și sensibilă ale cărei valori cresc în CU activă [264]. Nivelul calprotectinei este crescut chiar și în formele subclinice, cu activitate minimală a inflamației colonice. Valoarea predictivă a acestei probe este înaltă, cu o sensibilitate și specificitate de predictor al acutizării de 90% și respectiv 83% [95].

Schema generală de investigare a pacientului cu acutizarea CU trebuie să includă și teste biochimice care reflectă starea funcțională a ficatului (ALT, AST, GGTP, fosfataza alcalină), pancreasului (lipaza, amilaza) și rinichilor (ureia, creatinina), deoarece sunt posibile asocieri între BII și suferințele organelor menționate și/sau acestea pot fi consecința tratamentului antiinflamator și imunosupresiv [185, 250, 296].

### 5.2.1. Rolul stresului oxidativ și sistemului antioxidant

În conformitate cu viziunile moderne, BII se dezvoltă ca urmare a interacțiunilor complexe între reacțiile imune și microflora intestinală. Cu toate acestea, mecanismele concrete, care duc la deteriorarea celulelor intestinale, nu sunt studiate suficient. Stresul oxidativ este, probabil, unul dintre aceste mecanisme patogenice în BII.

Efectul nociv al radicalilor reactivi de oxigen este demonstrat în dezvoltarea proceselor inflamatorii [133]. O cascadă de producție a moleculelor de oxigen reactiv este inițiată de formarea anionilor de superoxid ( $O_2^-$ ), în urma pierderii unui electron de la o moleculă de oxigen.  $O_2^-$  este un oxidant nestabil, cu activitate relativ redusă, dar care activează un metabolit mult mai agresiv - peroxidul de hidrogen ( $H_2O_2$ ).  $H_2O_2$  cu un timp mai îndelungat de înjumătățire, difuzează ușor și se metabolizează intracelular până la moleculele de apă sub influența enzimelor antioxidante: catalaza și glutatiónperoxidaza.  $H_2O_2$  poate fi metabolizat și până la compușii reactivi secundari de oxigen: radicalii hidroxili și hidroxid de clor (HOCl). Radicalii hidroxili au o activitate oxidativă foarte înaltă în raport cu aproape toate moleculele care-i înconjoară. HOCl poate inactiva inhibitorii de protează (de exemplu,  $\alpha$ 1-antitripsina), care perturbă echilibrul proteazelor-antiproteazelor și duce la degradarea matricei extracelulare și deteriorarea membranelor mucoase. Radicalii liberi de oxigen participă în procesele de peroxidare lipidică, ceea ce duce la distrugerea lipoproteidelor membranelor celulare și, respectiv, la distrugerea celulelor propriu-zise.

Efectele distructive ale compușilor reactivi de oxigen sunt reglementate de sistemele antioxidante ale organismului. Stresul oxidativ este rezultatul dezechilibrului între producerea radicalilor reactivi și activitatea sistemelor antioxidante. Sistemele antioxidante pot fi clasificate în enzimatice și neenzimatice. La antioxidanții neenzimatici se referă vitaminele C și E, seleniul și zincul, glutatiunea, acidul uric etc. Superoxidismutaza, catalaza și glutatiunperoxidaza sunt antioxidanți enzimatici de bază. Efectul sumar al tuturor antioxidanților endogeni și exogeni este definit ca activitate antioxidantă generală a țesuturilor.

Pentru a măsura gradul SO și activitatea sistemelor antioxidante au fost elaborate diverse metode de laborator. Compușii reactivi de oxigen au un timp de înjumătățire foarte scurt și, prin urmare, măsurarea directă a concentrației lor este posibilă numai cu ajutorul unor metode moderne costisitoare - spectroscopia cu rezonanță electronică și chemiluminescența [266]. În cercetările medicale nivelul SO se studiază, de obicei, prin metode indirecte - prin dozarea nivelurilor de molecule oxidate, adică pe baza produselor de peroxidare finale. Malondialdehida este principalul produs al peroxidării lipidice și poate fi stabilită în plasmă sau țesuturi prin metoda calorimetrică. POL poate fi estimat prin metoda măsurării nivelurilor de substanțe, care reacționează cu acidul tiobarbituric (metoda TBARS - *thiobarbituric acid reactive substances*), izoprostanii și alți compuși. Cel mai frecvent marker pentru măsurarea nivelului de peroxidare a proteinelor este grupul carbonil [60]. Concentrațiile de enzime antioxidante (catalaza, SOD și glutatiunperoxidaza) pot fi măsurate prin metoda spectrofotometrică și analizele imunofermentative.

Deși în numeroasele studii experimentale a fost demonstrat rolul stresului oxidativ în patogeneza BII, rezultatele studiilor clinice nu sunt atât de univoce. Totuși, în majoritatea lucrărilor privind studierea metaboliților reactivi de oxigen în sângele și țesuturile bolnavilor cu BII au fost depistate concentrații înalte de produse ale peroxidării lipidice [139, 293] și proteice comparativ cu persoanele sănătoase [17]. Nedepistarea semnelor de SO la pacienții cu BII ar putea fi explicată prin: utilizarea doar a unei singure metodici cu sensibilitate insuficientă (de exemplu, TBARS) sau a unui material clinic eterogen și nu prea vast, și anume un grup mic de pacienți cu diverse grade de activitate a BII [280].

La formarea sporită a compușilor reactivi de oxigen țesuturile răspund prin creșterea sintezei antioxidantilor enzimatici. Cu toate acestea, în condițiile SO pronunțat de lungă durată are loc epuizarea sistemelor antioxidante și, în cele din urmă, nivelul antioxidantilor scade. Astfel, interpretarea datelor cu privire la nivelul antioxidantilor nu poate fi simplă și univocă, aceasta trebuie să se efectueze ținând cont de activitatea și durata statutului oxidativ.

Mecanismele, expuse mai sus, explică rezultatele contradictorii ale unor studii. De exemplu, Kruidenier et al. [150], Tuzun et al. [280] și alții au constatat creșterea concentrației de SOD și glutathionperoxidază în BC și CU. În alte studii, din contra, s-a relevat reducerea acestor și altor antioxidanți în BII [148, 293]. Cu toate acestea, toate lucrările enumerate, confirmă existența unui dezechilibru în sistemul antioxidant în patologia dată.

Faptul că în majoritatea studiilor nu s-au depistat corelații certe între activitatea BII și gradul SO explică, probabil, schimbarea gradului de compensare a peroxidării în diferite perioade de timp, chiar și în cazul activității constante a inflamației: la debutul recidivei bolii are loc creșterea producției de antioxidanți și compensarea relativ satisfăcătoare a SO, urmată de epuizarea rezervelor de antioxidanți și decompensarea peroxidării.

În perioada remisiunii bolii are loc încetarea treptată a proceselor de peroxidare a substanțelor și restabilirea sistemului antioxidant. Astfel, devine clar că gradul SO depinde de perioada bolii. Cu toate acestea, în sursele științifice medicale electronice (Medline, PubMed etc.) există doar câteva studii consacrate studierii SO în dinamica BII. De exemplu, Maor I. et al. au arătat că la bolnavii cu BC activă se observă creșterea semnificativă a concentrației markerilor POL, al căror nivel se normalizează la obținerea remisiunii bolii [175].

Pentru stabilirea valorii diagnostice a determinării paralele a nivelurilor de POL și a activității sistemului antioxidant în dinamica CU am realizat un studiu clinic.

**Material și metode.** În studiu au fost incluși 62 de pacienți cu CU activă. Diagnosticul a fost confirmat prin investigațiile endoscopice și histologice. S-au luat în considerare vârsta pacientului, durata bolii, gradul de activitate, extinderea procesului patologic în intestin



și alți factori. Extinderea leziunii a fost împărțită în 3 tipuri: proctită/proctosigmoidită, colită pe stânga și colită subtotală/totală. Activitatea CU a fost determinată în funcție de scara modificată Truelove&Witts (tab. 4.1) și indicele Mayo (tab. 4.2). La toți pacienții s-au determinat parametrii biochimici de bază ai sângelui (Hb, VSH, proteina C-reactivă, ALT, AST etc.). Drept criterii de excludere din grupul de studiu au servit: colectomia în anamneză, infecția acută sau recidiva infecției cronice, bolile cronice inflamatorii în exacerbare, administrarea medicamentelor pe parcursul ultimei luni (cu excepția medicamentelor pentru tratamentul CU).

Toți pacienții s-au aflat sub supraveghere medicală îndelungată (de la 1 până la 5 ani, în mediu 2,7 ani) sau până la remisiunea completă a bolii care se stabilea: la absența tuturor simptomelor clinice, indicele activității bolii după scara modificată Truelove&Witts și Mayo mai mic de 3 în decurs de cel puțin trei luni și vindecarea mucoasei intestinale conform datelor endoscopice. Remisiunea completă a CU, fără intervenție chirurgicală și tratament imunomodulator, a fost obținută la 22 de pacienți. Grupul de control a fost constituit din 52 de persoane sănătoase. Parametrii demografici și clinici la pacienții cu CU și datele demografice ale persoanelor din grupul de control sunt prezentate în tab. 5.2.

Gradul de peroxidare al lipidelor a fost evaluat prin metoda calorimetrică în funcție de nivelul dialdehidei malonice - produsul principal al POL. Pentru evaluarea activității sistemului antioxidant prin metoda spectrofotometrică au fost determinate nivelurile catalazei și SOD - antioxidanții enzimatici principali. Pentru a determina raportul dintre SO și activitatea antioxidantilor s-a calculat indicele de adaptare condiționat:  $IA = \text{catalaza} \times \text{SOD} / \text{DAM} \times 100$ .

**Rezultate.** Nivelul DAM a fost semnificativ mai mare la pacienții cu CU activă comparativ cu grupul de control ( $6,2 \pm 0,6 \mu\text{mol/ml}$  și  $4,5 \pm 0,3 \mu\text{mol/ml}$  respectiv,  $p < 0,001$ ) (tab. 5.3). La remisiunea bolii, nivelul DAM a fost semnificativ mai mic, decât la CU activă ( $4,6 \pm 0,3 \mu\text{mol/ml}$  vs  $6,2 \pm 0,6 \mu\text{mol/ml}$ ,  $p < 0,001$ ) și nu diferă semnificativ de indicii din grupul de control.

Tabelul 5.2

## Indicii demografici și clinici în grupurile de studiu

Indicele	Grupul de pacienți cu CU		Grupul de control
	Recidivă	Remisiune	
Numărul	62	22	52
Sexul (F/M)	32/30	13/9	29/23
Vârsta medie (ani)	44,5±13,4	45,3±12,7	37,2±9,7
Vârsta la debutul bolii (ani)	39,8±13,8	39,9±13,2	
Localizarea CU:			
· proctosigmoidită	29 (46,8%)		
· colită pe stângă	19 (30,6%)		
· colită subtotală/totală	14 (22,6%)		
Indicele de activitate a CU:			
· Truelove & Witts	7,5±2,6	1,5±0,5	
· Mayo	7,6±2,3	1,5±0,5	
Tratamentul recidivei:			
· 5-ASA	48 (77,4%)	11 (50,0%)	
· corticosteroizi	15 (24,2%)	4 (18,2%)	
· fără medicamente	14 (22,6%)	7 (31,8%)	

Tabelul 5.3

## Nivelurile DAM, SOD și catalazei sângelui în grupurile de studiu

Indicele	Grupul de control (I) n=52	CU		p		
		activă (II) n=62	remisiune (III) n=22	I/II	I/III	II/III
DAM (μmol/ml)	4,5±0,3	6,2±0,6	4,6±0,3	0,000	0,197	0,000
SOD eritrocitară (Un/mg Hb)	31,2±3,8	47,0±5,8	34,0±3,9	0,000	0,006	0,000
Catalaza eritrocitară (Un/mg Hb)	332,1±29,4	452,7±60,1	337,8±33,4	0,000	0,470	0,000
IA (catalază x SOD / DAM x 100)	23,0±2,5	34,4±5,4	25,1±3,8	0,000	0,007	0,000



Coeficienții de corelație între nivelurile DAM și indicii activității CU conform scării Truelove&Witts și Mayo au constituit 0,76 și 0,78 respectiv.

La pacienții cu CU activă au fost înregistrate niveluri mult mai înalte ale antioxidantilor enzimatici SOD și catalazei comparativ cu bolnavii în faza de remisiune a bolii ( $p < 0,001$ ) și comparativ cu grupul de control ( $p < 0,001$ ). Nivelul catalazei nu diferă în mod semnificativ în grupul de control și la pacienții în remisiunea CU. La remisiunea bolii SOD s-a redus mai puțin și se deosebea semnificativ de datele din grupul de control ( $p < 0,01$ ). Coeficienții de corelație dintre antioxidantii enzimatici studiați și indicii activității CU conform scării Truelove&Witts și Mayo au constituit 0,72 și 0,71, respectiv pentru SOD și 0,62 și 0,64 - pentru catalază.

IA condiționat a fost semnificativ mai mare la boala activă comparativ atât cu grupul de control ( $p < 0,001$ ), cât și cu pacienții în faza de remisiune ( $p < 0,001$ ).

La pacienții în faza de remisiune completă a bolii nivelurile DAM și catalazei eritrocitelor nu se deosebeau de indicii normali ceea ce a permis a presupune că acești markeri pot fi propuși drept criterii pentru diagnosticul remisiunii complete (clinice și endoscopice) a bolii. Remisiunea clinică a bolii, care se manifestă prin dispariția tuturor cauzelor și simptomelor fizicale, în multe cazuri nu este însoțită de remisiunea completă, și anume, de vindecarea mucoasei intestinale. În același timp, pentru a determina tactica de tratament a pacientului, alegerea medicamentelor și termenelor terapiei de menținere o importanță mare are diagnosticul remisiunii complete a bolii. Cu toate acestea, investigarea endoscopică repetată pentru diagnosticul ei este dificilă în condiții clinice. Determinarea în sânge a conținutului DAM și/sau activității SOD eritrocitară și/sau catalazei eritrocitare este o metoda minim invazivă (proba de sânge), relativ ieftină și sensibilă pentru determinarea remisiunii complete. Sensibilitatea metodei de determinare a remisiunii cu ajutorul nivelului DAM constituie 95%, specificitatea - 93%; pentru SOD eritrocitară - respectiv, 72% și 95%; iar pentru catalaza eritrocitară - 100% și 89%. La utilizarea în comun a celor trei teste descrise mai sus se obține, practic, un rezultat de 100%.

Nivelurile DAM, SOD, catalazei și AI la pacienții cu diverse grade de activitate a CU nu diferă semnificativ (tab. 5.4). Aceasta se explică

prin faptul că la o parte din bolnavii cu un grad sever de activitate a CU se înregistrează niveluri ridicate de antioxidanți enzimatici, în timp ce la altă parte aceiași indici sunt reduși, probabil, din cauza epuizării mecanismelor de rezervă. Astfel, nivelurile markerilor SO și activității antioxidante nu pot fi folosite pentru a determina gradul de activitate al CU.

Tabelul 5.4

**Nivelurile DAM, SOD și catalazei sângelui în grupurile de pacienți cu diferite grade de activitate a CU**

Indicele	Activitatea CU			p		
	Ușoară (A)	Moderată (B)	Severă (C)			
	n=11	n=42	n=9	A/B	A/C	B/C
DAM ( $\mu\text{mol/ml}$ )	5,7 $\pm$ 0,9	6,2 $\pm$ 0,5	6,6 $\pm$ 0,5	0,017	0,016	0,034
SOD eritrocitară (Un/mg Hb)	43,3 $\pm$ 7,1	47,2 $\pm$ 5,1	50,8 $\pm$ 4,9	0,043	0,015	0,059
Catalaza eritrocitară (Un/mg Hb)	436,4 $\pm$ 76,6	449,2 $\pm$ 54,5	488,7 $\pm$ 56,1	0,528	0,105	0,055
IA (catalază x SOD / DAM x 100)	33,2 $\pm$ 6,6	34,1 $\pm$ 5,2	37,1 $\pm$ 4,7	0,631	0,154	0,117

**Discuții.** Stresul oxidativ are o mare importanță în mecanismele leziunilor tisulare în inflamații, inclusiv, în leziunea membranelor mucoase. De rând cu diferiți factori imunomodulatori, în CU sunt determinate nivelurile înalte ale compușilor reactivi de oxigen. Deși există unele divergențe, în majoritatea cercetărilor experimentale și clinice a fost demonstrată prezența unor concentrații mari de metaboliți reactivi de oxigen în plasmă și țesuturile pacienților cu BII active. Studiul actual confirmă creșterea semnificativă a concentrației DAM – metabolitul de bază al POL în CU activă.

Sistemele antioxidante enzimactice și neenzimactice servesc la protejarea celulelor și țesuturilor de radicalii liberi și metaboliții lor. Într-un șir de studii este indicată reducerea activității sistemului neenzimatic antioxidant în BII: reducerea nivelului de vitamine C și E, glutationului și mineralelor antioxidante [139, 212, 293]. SO prelungit, probabil,

epuizează rezervele de antioxidanți neenzimatici chiar și la un grad ușor și moderat al activității BII. O situație oarecum diferită se formează cu antioxidanții enzimatici. Probabil, rezervele sistemului antioxidant enzimatic sunt mai semnificative și în majoritatea cazurilor în BII active se înregistrează niveluri ridicate de glutatation peroxidază [175], SOD și catalază [213]. În studiul nostru, de asemenea, s-a înregistrat o creștere semnificativă a nivelului activității SOD și catalazei eritrocitare în CU activă comparativ cu grupul de control. Doar la unii pacienți cu recidive severe prelungite ale CU nivelul activității catalazei și SOD era mai scăzut, decât în grupul de control. Probabil, la acești pacienți au fost epuizate rezervele sistemului antioxidant enzimatic. Creșterea AI condiționat la pacienții cu CU activă confirmă posibilitățile adaptive largi ale sistemului antioxidant enzimatic.

Deși există un număr mare de lucrări dedicate SO în BII, în sursele Medline sunt operabile lucrări unice, consacrate SO în dinamica bolii [175, 213]. În aceste lucrări, ca și în studiul nostru, se indică că concentrația crescută de markeri SO, caracteristică pentru CU activă și BC, revine la indicii normali în perioada remisiunii complete a bolii. Astfel, indicii normali ai markerilor SO și antioxidanților enzimatici la bolnavii de CU pot servi drept criteriu pentru confirmarea remisiunii complete a bolii [275].

### **Concluzii:**

- Pentru CU activă este caracteristic stresul oxidativ pronunțat care se manifestă prin creșterea semnificativă a DAM - metabolitul principal al peroxidării lipidelor.
- În CU active are loc activarea sistemului antioxidant enzimatic, manifestat prin activitatea crescută a SOD și a catalazei eritrocitare. Cu toate acestea, la unii pacienți cu activitate severă prelungită a CU este posibilă reducerea nivelurilor acestor indicatori din cauza epuizării rezervelor sistemului antioxidant.
- În remisiunile complete ale CU, nivelurile DAM și catalazei eritrocitare se normalizează. Astfel, nivelurile normale ale acestor compuși pot servi drept marker pentru remisiunea completă a bolii.

### 5.2.2. Rolul metodelor imunologice și genetice

CU face parte din bolile imunoinflamatorii și, deci, este firesc interesul cercetătorilor în a studia diverși parametri imunologici pentru a putea aprecia valoarea lor diagnostică și prognostică. Studiile efectuate în perioada anilor 70-80 ai sec. XX nu au evidențiat asocieri certe între nivelul imunoglobulinelor serice și activitatea CU.

Interesul savanților din ultimele două decenii a fost axat pe studierea rolului citochinelor și, în special, a interleuchinelor. A fost demonstrată creșterea nivelului de citochine proinflamatorii (IL-1, TNF- $\alpha$ , IL-6, IF- $\gamma$ ) și antiinflamatorii (IL-4, IL-10, IL-13), dar și existența dezechilibrului acestora în BII [91, 93, 104]. Însă aceste metode nu au fost recomandate ca probe de rutină în practica clinică, deoarece nu au sensibilitate și specificitate înalte.

Au fost descrise numeroase tipuri de anticorpi și autoanticorpi implicați în CU (vezi 1.2.3.), dintre care cei mai studiați sunt anticorpii perinucleari antineutrofiliici citoplasmatici pANCA. Autoanticorpii pANCA se detectează la 50-60% dintre pacienții cu CU, însă există o variabilitate înaltă a indicelui, determinată de diferențele metodologiei de efectuare a probei [226]. pANCA posedă un grad înalt de specificitate, în special, în cazurile de diagnostic diferențial între CU și BC [207], însă sensibilitatea metodei este joasă și ea nu poate fi recomandată ca criteriu diagnostic. Prin cercetările efectuate în ultimii ani a fost completat șirul de markeri serologici pentru BII. După ANCA și ASCA s-a determinat prevalența și importanța clinică a anticorpilor OmpC (*outer membrane porin C*), I2 și a grupului de anticorpi antiglicanici: ALCA (*anti-laminaribioside carbohydrate antibodies*), ACCA (*anti-chitobioside carbohydrate antibodies*), AMCA (*anti-mannobioside carbohydrate antibodies*) etc. în BII. Cu toate că actual valoarea diagnostică a acestor markeri este discutabilă și încă necesită studiere, se presupune că pe viitor markerii serologici vor fi utili la diagnosticarea CU, în plus, vor contribui la elaborarea unei clasificări mai detaliate, care să includă subclase mai omogene de boală [73].

Diverse clase de anticorpi, în paralel cu markerii genetici, vor fi desemnați ca indicatori de prognostic, prin care se vor determina particularitățile de evoluție a bolii pentru fiecare pacient individual și, respectiv, vor facilita alegerea tacticii de tratament [74, 75].

De curând s-au identificat markeri genetici asociați CU. Cele mai importante asocieri au fost determinate pentru genele complexului HLA [47, 48], dar s-au identificat și mutațiile genei receptorului IL-23 (L23R) localizate pe cromozomul 1, a genei DLG5 de pe cromozomul 10, a genei de polirezistență față de medicamente MDR și a genei TLR, de asemenea, asociate CU [78, 121, 251]. Luând în considerare determinanta plurifactorială și complexitatea patogenzei CU, doar determinarea polimorfismului unor gene este insuficientă în scopuri diagnostice, la fel cum lipsa uneia dintre mutațiile cunoscute nu poate exclude posibilitatea dezvoltării CU. În acest context, în prezent analiza genetică, de asemenea, nu este recomandată pentru utilizare în practica clinică [250].

**Concluzie.** În prezent diagnosticul de CU derivă din complexul de date clinice, instrumentale și de laborator, care încă nu este bine definit și necesită reformare (elaborarea și acceptarea criteriilor unificate și a scorurilor diagnostice) [289]. Procesul decizional referitor la alegerea tacticii de tratament trebuie să ia în considerare: aprecierea activității bolii la momentul diagnosticării, extinderea leziunii, forma evolutivă, manifestările extraintestinale, complicațiile și sensibilitatea la tratamentul administrat.

## 6. DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL

După cum s-a menționat deja, nu există simptome patognomonice clinice, criterii instrumentale sau de laborator în cazul CU. Cele mai diverse boli de colon pot decurge cu simptome similare cu cele ale CU: bolile infecțioase, vasculare, medicamentoase, toxice, radiologice etc. (tab. 6.1). Pentru selectarea tacticii adecvate de tratament trebuie să se delimiteze bolile inflamatorii intestinale nespecifice, adică să se facă diagnosticul diferențial dintre CU și BC.

Tabelul 6.1.

Spectrul diagnostic diferențial al bolilor în cazul CU

1. Enterocolitele infecțioase:	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bacteriene</li> <li>• parazitare</li> <li>• virale</li> <li>• micotice</li> </ul>
2. Bolile vasculare ale intestinului	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ischemice</li> <li>• inflamatorii (vasculite)</li> </ul>
3. Leziunile radiologice	Inclusiv iatrogene
4. Enterocolitele medicamentoase	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AINS</li> <li>• antibiotice</li> </ul>
5. Diverticuloză	cu/fără diverticulită
6. Cancerul de colon	
7. Colite microscopice	<ul style="list-style-type: none"> <li>• colagenoasă</li> <li>• limfocitară</li> </ul>

**Enterocolitele infecțioase** se referă predominant la bolile acute, autolimitante, fără tendință de evoluție trenantă și cronică. Prin urmare, a efectua diagnosticul diferențial este necesar numai la debutul CU. Cauza enterocolitei acute, care se manifestă prin diaree cu sânge, dureri spastice abdominale, febră pot fi bacteriile *Salmonelle*, *Shigella*, *Campilobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, unele specii de *Escherichia coli* etc. Simptomele clinice ale colitei infecțioase acute și debutului CU pot fi foarte asemănătoare și pacienții cu debut acut/subacut al CU deseori sunt internați în spitalele de boli infecțioase. În studiul nostru, 22% din pacienții cu colită ulceroasă inițial au fost diagnosticați cu infecții acute intestinale. În cele

mai multe cazuri de enterocolită infecțioasă, îmbunătățirea survine în decurs de 7-10 zile, iar în 15-20% din cazuri se observă o evoluție prelungită. Diagnosticul diferențial al colitelor infecțioase cu CU se bazează pe rezultatele examenului microbiologic al fecalelor și/sau a testelor serologice.

**Tuberculoza intestinală** poate evolua ca o formă independentă a bolii sau poate însoți tuberculoza pulmonară. În 90% din cazuri este afectat segmentul terminal al ileonului și cecumul, ceea ce duce la dificultăți speciale în diagnosticul diferențial al bolii Crohn. La investigarea endoscopică și radiologică sunt descoperite ulcerile transversale, îngroșarea peretelui și stenozele segmentare. Depistarea granuloamelor cazeoase și a *Mycobacterium tuberculosis* la investigarea histologică a materialului obținut prin biopsia mucoasei confirmă diagnosticul de tuberculoză.

**Infecții bacteriene.** *Neisseria gonorrhoea*, *Treponema pallidum*, *Chlamidia trachomatis* și *Herpes simplex* sunt infecții tipice, care se transmit pe cale sexuală. Simptomele clinice și endoscopice în aceste infecții pot fi aceleași ca și în formele distale ale colitei ulcerose. În cazul acestor boli pot apărea leziuni anorectale, manifestate prin hemoragii rectale, eliminări de mucus și puroi, tenesme. Colectarea riguroasă a anamnezei și tehnicile microbiologice, serologice și virusologice corespunzătoare permite a pune diagnosticul corect.

**Infecțiile parazitare.** *Entamoeba histolytica*, *Schistosoma mansoni*, *Balantidium coli*, *Cryptosporidium*, *Leishmania donovani*, *Isospora Belli* pot imita tabloul clinic și endoscopic al CU. Amibiaza intestinală este caracterizată prin dureri sub formă de colică în partea inferioară a abdomenului, diaree apoasă cu sânge. În cazul colonoscopiei pot fi depistate granulara mucoasei, polipi inflamatorii și ulceratii izolate, în principal, în cecum și colonul ascendent. Diagnosticul poate fi stabilit prin identificarea amibelor în fecalele calde sau în materialul obținut prin biopsia mucoasei, precum și cu ajutorul investigațiilor serologice.

**Candidoza** intestinului subțire se întâlnește mai frecvent la bolnavii cu stări imunodeficitare și decurge clinic cu dureri abdominale sub formă de crampe și diaree, de regulă, fără sânge.

**Leziunile vasculare ale intestinului** sunt condiționate de două cauze principale: ischemie și vasculită. **Colita ischemică** se dezvoltă, în principal, la persoanele în vârstă și este adesea asociată cu leziunile ischemice ale altor organe. În ischemia cronică sunt afectate, de obicei, segmentele colonului

cu vascularizație insuficientă – zona flexurii splenice, colonul descendent și sigmoid. Rectul, ca urmare a vascularizației colaterale bune, de regulă, rămâne intact, fapt care poate servi drept criteriu de diagnostic diferențiat al CU. Imaginea endoscopică a colitei ischemice este caracterizată de o tranziție bruscă de la mucoasa normală la zona inflamației și necrozei, și include: granulația mucoasei, hemoragii submucoase, noduli negri-albăstrii sau vezicule de necroză, ulcere ischemice. Pentru diagnosticul ischemiei mezenterice sunt informative datele ultrasonografiei Doppler și ale angiografiei.

Majoritatea *vasculitelor sistemice* decurg cu implicarea în procesul patologic a vaselor intestinului, ceea ce în consecință duce la leziunea intestinului subțire și, mai frecvent, a colonului. De regulă, leziunile intestinului se observă în vasculita hemoragică, periarterita nodoasă, granulomatoza Wegener etc. Cele mai frecvente simptome în vasculită sunt durerile abdominale sub formă de colică și diareea cu sânge. Simptome intestinale pot apărea înaintea manifestărilor cutanate și articulare, ceea ce complică diagnosticarea. Cu toate acestea, combinația dintre datele clinice, de laborator și histologice, de regulă, permite a pune diagnosticul corect.

*Leziunile radiale* ale intestinului subțire și colonului se întâlnesc după tratamentul radiologic al tumorilor maligne ale organelor abdominale și pelviene și se pot asemăna cu CU. Leziunile radiale acute se interpretează incorect foarte rar, deoarece intervalul dintre iradiere și apariția simptomelor patologice este scurt. Cu toate acestea, leziunile radiale tardive ale intestinului pot crea unele dificultăți de diagnostic diferențial. Leziunea porțiunii rectosigmoide a colonului se poate dezvolta peste un interval considerabil de timp după iradiere și poate semăna cu CU distală. În cazul efectuării colonoscopiei pot fi depistate granularitatea mucoasei, friabilitatea și numeroase telangiectazii. Ulcerațiile discrete se depistează la aproximativ 10% din pacienți și, de regulă, sunt situate pe peretele frontal al rectului. Îngustările rectului de geneză inflamatorie pot fi interpretate greșit ca tumori maligne.

*Enterocolitele medicamentoase* pot fi cauzate de diferite medicamente. Modificările inflamatorii sunt generate adesea de antibiotice și preparate antiinflamatoare nesteroidiene. Preparatele digitale, diureticele, laxativele, contraceptivele orale pot induce leziuni ischemice ale intestinului. Anamneza colectată minuțios permite a stabili factorul medicamentos posibil.

Pe fondul terapiei cu antibiotice sau în termen de 6 săptămâni din momentul finalizării acesteia se poate dezvolta *colita asociată de antibi-*



*oterapie*. Agentul bolii este *Clostridium difficile* - microorganism depistat adesea în materiile fecale ale nou-născuților, dar lipsă la adulții sănătoși. Simptomele de bază ale colitei asociate de antibioterapie includ diareea, într-un șir de cazuri cu sânge, dureri abdominale sub formă de crampe, febră și leucocitoză. La investigarea endoscopică sunt depistate: hiperemia difuză sau focală a mucoasei colonului sigmoid și vulnerabilitatea ușoară a acesteia. În cazuri mai severe se menționează formarea pseudomembranelor - numeroase depuneri alb-gălbui de diferite dimensiuni, formate din fibrină, mucus și celule epiteliale izolate. Diagnosticul se stabilește pe baza datelor anamnestice, imaginii endoscopice caracteristice și a identificării toxinei *Clostridium difficile* în masele fecale.

Medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene pot duce la dezvoltarea enterocolitei, însoțită de dureri abdominale și diaree cu sânge. Leziunile intestinului se dezvoltă, de obicei, la persoanele în vârstă, la 2 sau mai multe luni de la administrarea AINS. La colonoscopie se pot depista semne de colită ușoară sau severă, similare cu imaginea endoscopică a CU. La utilizarea supozitoarelor cu AINS se poate dezvoltă proctita ulceroasă. La pacienții, care utilizează AINS, în cazul dezvoltării procesului inflamator în intestin, se vor anula medicamentele antiinflamatorii nesteroidiene.

**Diverticuloza** intestinului nu este o raritate la colonoscopie sau irigoscopie. Aceasta poate fi asimptomatică sau însoțită de tulburarea tranzitului intestinal. În cazul inflamației - dezvoltarea diverticulitei, tabloul clinic se poate asemăna cu CU: constipații sau diaree, rectoragii, dureri abdominale sub formă de colică, febră și alte simptome ale inflamației acute. Investigațiile radiologice, de regulă, permit a preciza diagnosticul. În literatura de specialitate se întâlnesc informații despre cazurile de combinație a CU cu boala diverticulară.

**Cancerul de colon** trebuie să fie exclus la pacienții cu vârstă medie și avansată în diverse cazuri de rectoragii. Diareea sângeroasă sau constipația cu pseudodiaree cu mucus și sânge, tenesme, pierdere în greutate, anemie pot apărea atât la CU, cât și la cancerul de colon. În plus, la un șir de pacienți cu o anamneză de CU de durată, de regulă, mai mult de 10 de ani, poate fi diagnosticat cancerul de colon ca o complicație a procesului inflamator cronic. Investigațiile radiologice, endoscopice și histologice permit a efectua diagnosticul diferențial adecvat.

**Colitele microscopice**, colagenică și limfocitară, sunt atribuite de unii

autori la bolile inflamatorii intestinale nespecifice. Spre deosebire de colita ulceroasă, simptomul clinic principal al acestor boli este diareea apoasă cronică gravă fără sânge. La investigațiile endoscopice și radiologice ale intestinului nu sunt depistate modificări patologice. Diagnosticul se pune în funcție de caracteristicile histologice: acumularea limfocitelor intraepiteliale fără afectarea arhitectonicii criptelor – în cazurile de colita limfocitară, și acumularea subepitelială a fibrelor de colagen – în cazurile de colita colagenică.

Deși, tablourile clinic și endoscopice la bolnavii de **CU** și **BC** sunt foarte asemănătoare, există diferențe semnificative în prognoza și tactica de tratament, care dictează necesitatea diagnosticului diferențial dintre aceste boli. În CU, ca urmare a inflamației și ulcerăției mucoasei colonului, semnul caracteristic este diareea cu sânge și mucus, rareori, în cazul leziunii rectului, este posibilă constipația cu eliminarea frecventă a mucusului și sângelui (pseudodiaree). În boala Crohn diareea sângeroasă este posibilă, dar se întâlnește nu atât de frecvent, în majoritatea cazurilor este afectat ileonul terminal, care se manifestă prin diaree ușoară. Pentru boala Crohn sunt caracteristice durerile în fosa iliacă dreaptă, deseori cu debut acut, care clinic se aseamănă cu apendicita acută. În CU sindromul de durere este mai puțin pronunțat și durerea se localizează mai frecvent în partea stângă a abdomenului, fosa iliacă stângă. Boala Crohn decurge în majoritatea cazurilor cu simptome generale pronunțate: slăbiciune pronunțată, pierdere în greutate, stare febrilă și subfebrilă [184]. Pentru CU este caracteristică predominarea simptomelor intestinale cu dezvoltarea manifestărilor extraintestinale în cazul activității intense a bolii.

Studiul endoscopic și radiologic în CU depistează inflamația difuză cu implicarea mucoasei rectului și extinderea proximală a procesului inflamator eroziv-ulceros (fig. 6.1). Se observă eroziuni superficiale și ulcerății de formă neregulată, predispuse la fuziune, hemoragii de contact și spontane, dezvoltarea pseudopolipilor. În

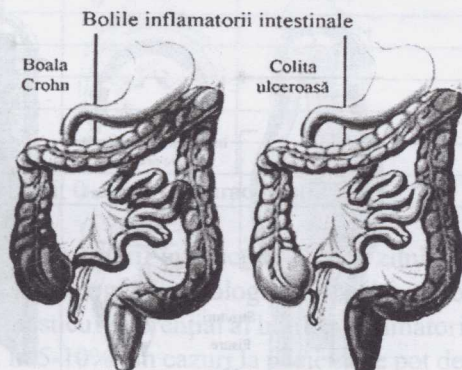
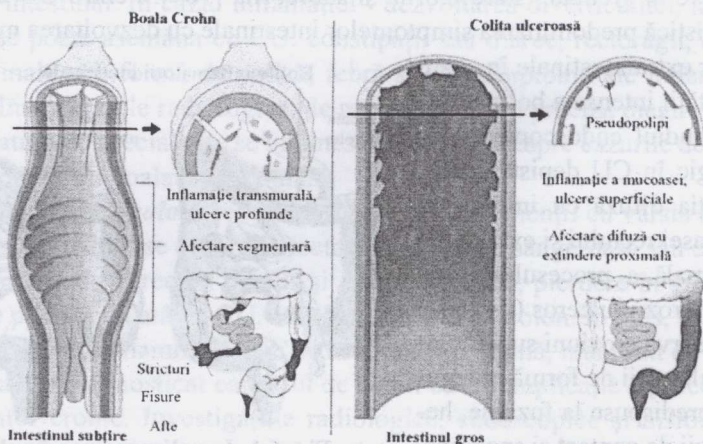


Fig. 6.1. Localizarea procesului inflamator în caz de BC și CU.

BC inflamația poartă un caracter segmentar, iar segmentul afectat poate fi de diferite dimensiuni și se poate localiza în orice zonă a tractului gastrointestinal – de la cavitatea bucală până la anus. Cel mai frecvent se întâlnește leziunea segmentului terminal al ileonului (ileita terminală), cu sau fără leziunea cecului, mai rar este diagnosticată implicarea unor segmente ale intestinului subțire și mai rar - leziunea segmentului de colon. Afectarea rectului în BC nu este tipică și se întâlnește extrem de rar. În cel mai afectat segment, de asemenea, se atestă neuniformitatea inflamației, în special, eroziunile și ulcerele pot fi înconjurate de mucoasa intactă, iar la cele mai tardive stadii alternanța zonelor inflamate și nemodificate creează o imagine de „pietre de pavaj”. Ulcerațiile în BC, în principal, sunt aftoase, liniare, longitudinale și profunde (fig. 6.2).

Inflamația în CU se extinde asupra mucoasei colonului, implicarea straturilor mai profunde are loc numai la o evoluție complicată severă. Complicațiile tipice în CU sunt hemoragiile și perforația colonului cu dezvoltarea peritonitei. În BC se observă o inflamație transmurală cu implicarea tuturor straturilor peretelui intestinal, și, prin urmare, complicațiile cele mai tipice sunt stricturile și fistulele (viscero-viscerale, viscero-vaginale, viscero-cutanate, inclusiv perianale).

Diagnosticul histologic al CU se confirmă în cazul depistării în preparatul studiat a deformațiilor criptelor, abceselor criptale, reducerii nu-



**Fig. 6.2. Momente-cheie în diagnosticul diferențial între BC și CU.**

mărului de celule cupă, infiltrației limfoplasmocitare în *lamina propria* a mucoasei. Caracteristicile tipice microscopice ale BC sunt ulcerele liniare, fisurile adânci, acumulările transmurale limfoide și granuloamele sarcoide. Acestea din urmă sunt un indicator extrem de specific, dar sunt diagnosticate, chiar și în biopsiile multiple ale intestinului, doar în 5-20% din cazurile BC stabilite. Momentele-cheie în diagnosticul diferențial între BC și CU sunt reflectate în tabelul 6.2.

Tabelul 6.2

## Diagnosticul diferențial între CU și BC

Semn	CU	BC
Rectoragii	++	0 - +
Durere abdominală	0 - +	++
Febră	0 - +	+ - ++
Scădere ponderală	0 - +	++
Afectare perianală	0	++
Leziuni rectale	++	0 - +
Afectarea intestinului subțire	0	++
Inflamație difuză	++	0
Inflamație segmentară	0	++
Leziuni asimetrice	0	++
Fistule	0	++
Abcese	0	++
Stenoze	0 - +	++
Fisuri	0	++
Aspect de "piatră de pavaj"	0	++
Atrofie glandulară	++	0 - +
Eroziuni ale mucoasei	++	0 - +
Inflamație transmurală	0	++
Granulom eptelial	0	++
Abces criptal	++	0 - +
++ - semn caracteristic; + - semn posibil; 0 - semn necaracteristic		

Cu toate acestea, în pofida implementării în practica clinică zilnică a metodelor de studiu endoscopice, radiologice, histologice și de laborator moderne, într-un șir de cazuri diagnosticul diferențial al bolilor inflamatorii intestinale nespecifice este dificil. În 5-10% din cazuri la pacienți se pot depista simptome caracteristice atât pentru CU, cât și pentru BC. În acest caz este diagnosticată colita nedeterminată nespecifică (*indeterminate colitis*).



## 7. TRATAMENTUL STANDARD ȘI METODE NOI ÎN MANAGEMENTUL COLITEI ULCEROASE

### 7.1. DIRECȚII TERAPEUTICE ȘI CLASE DE MEDICAMENTE

CU este o boală „pe viață”, scopul terapeutic se axează pe asigurarea remisiunii de durată, stabilă și a indicilor favorabili ai calității vieții pacientului [296]. Direcții terapeutice principale sunt:

- stoparea rapidă a puseului de CU;
- prevenirea și tratamentul complicațiilor și a manifestărilor extraintestinale;
- tratament de durată, orientat spre menținerea remisiunii și prevenirea complicațiilor bolii;
- tratament chirurgical în caz de complicații cu pericol pentru viață sau în caz de ineficiență a tratamentului medicamentos.

Astfel, toată cura terapeutică se divizează în 2 etape: tratament orientat spre inducerea remisiunii și tratament de menținere.

#### 7.1.1. Tratament patogenetic

Medicația utilizată în tratamentul CU poate fi clasificată în 2 grupuri: terapia de bază și remediile suplimentare. Preparate de bază sunt: **acidul 5-aminosalicilic** (5-ASA) și corticosteroizii. Mecanismele antiinflamatorii ale 5-ASA nu sunt total studiate, fiind cunoscute următoarele efecte:

- inhibarea leucotrienelor, prostaglandinelor și a factorului activator al trombocitelor, care contribuie la migrarea neutrofililor spre zona de inflamație;
- inhibarea expresiei antigenelor și a producerii de anticorpi de către limfocitele-B;
- modificarea producerii și cuplării interleuchinei-1, interferonului și TNF;
- blocaj al activității chemotactice a peptidelor bacteriene, utilizarea radicalilor de oxigen liberi;
- suprimarea permeabilității membranare exagerate [313].

5-ASA se absoarbe bine din intestinul subțire, transformându-se la nivelul mucoasei în metabolitul inactiv N-acetil-5-ASA. De aceea, în cazurile când substratul-țintă este localizat în colon, se impune cuplarea

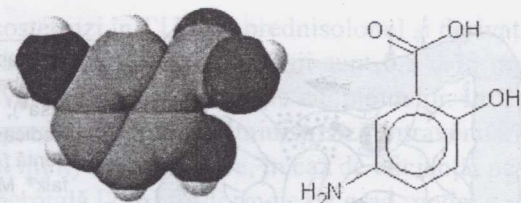


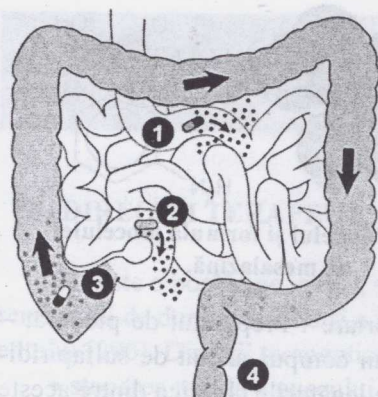
Fig. 7.1. Modelul și formula moclului de mesalazină.

5-ASA unui sistem adecvat „de transportare”. Preparatul de pionerat – sulfasalazina, sintetizată în 1942, este un compus azotat de sulfapiridină și 5-ASA. Microflora intestinală rupe legăturile chimice dintre aceste două substanțe și ambele se absorb în intestinul gros. Însă administrarea de durată a sulfasalazinei poate duce la efecte secundare (hepatotoxice, hemotoxice etc.), generate de componentele sulfapiridinice. Pentru a minimaliza riscul efectelor secundare au fost elaborate noi „sisteme de transport” a 5-ASA (ultimul a fost denumit **mesalazină**, fig. 7.1), cu toate că sulfasalazina continuă să fie utilizată în practica clinică în tratamentul formelor medii și ușoare de CU, atunci când nu sunt necesare doze înalte de preparat.

„Sisteme de transport” a 5-ASA la administrarea perorală (fig. 7.2.) sunt: sisteme ce eliberează treptat mesalazina (de exemplu Pentasa® - microgranule cu înveliș de etilceluloză) și sisteme de eliberare pH dependente (de exemplu Asacol®, Ipocol®, al căror înveliș se dizolvă la un pH7; și Salofalk®, Mesasal®, Claversal®, învelișul se dizolvă la pH6) [227].

Un sistem mai recent, denumit sistem multimatriceal, combină proprietățile celor două sisteme anterioare de eliberare a mesalazinei (reprezentanți Mezavant®, Lialda®) [65]. Adicional, există și forme de mesalazină cu acțiune locală la nivelul rectului – supozitorii și clistere. Cercetările au demonstrat eficacitatea mesalazinei în formele active de CU [138, 255]. Preparatul se administrează în doze de la 1 până la 4-6 g, în funcție de activitatea bolii (prezentat mai detaliat în 7.2 și 7.3). Atunci când se alege preparatul în cazuri concrete, se vor lua în considerare următoarele caracteristici ale medicamentului (toate medicamentele ce conțin mesalazină sunt la fel de active):

- modul de transportare către locul-țintă;



- 1 – medicamente cu înveliș de etilceluloză ce eliberează treptat mesalazină (Pentasa®);
- 2 – medicamente cu eliberare pH dependentă (Asacol®, Ipocol® - la pH7; Salofalk®, Mesasal®, Claversal® - la pH6);
- 3 – azocompuși de 5-ASA ce eliberează 5-ASA la acțiunea microflorei colonului (olsalazină - Dipentum®, balsalazidă - Colazal®);
- 4 – medicamente cu acțiune locală (supozitorii și clistere).

Fig. 7.2. Diferite forme sisteme de transport a 5-ASA și locul lor de eliberare.

- comoditatea posologiei (numărul de prize, depinde de viteza de eliberare: 3-4 ori/zi pentru Salofalk și 1 /zi pentru mesalazina multimatriceală);
- disponibilitatea și prețurile în farmacii [269].

Indiferent de forma de livrare, mesalazina este bine tolerată și, chiar dacă datele din literatură prezintă efecte secundare (diaree 3%, cefalee 2%, grețuri 2%, trombocitopenie <1% și altele mai rare), acestea sunt, ca frecvență, similare cu efectele secundare la placebo [169]. Administrarea de durată a mesalazinei poate avea acțiune nefrotoxică, din care motiv ureea și creatinina necesită monitorizare în dinamica tratamentului, în special, la pacienții cu patologie renală [269]. Derivatele 5-ACA sunt contraindicate pacienților cu intoleranță la salicilați și insuficiență renală.

**Corticosteroizii** posedă acțiune antiinflamatorie marcată în BII și au fost recomandați în tratamentul de bază al formelor moderată și severă de activitate ale bolii. La doze farmacologic active, corticosteroizii intervin atât în etapele inflamației intestinale, cât și în răspunsul imunologic. Mecanismul de acțiune al corticosteroizilor nu este pe deplin studiat, dar se cunoaște că preparatul se acumulează în țesutul conjunctiv și inhibă eliberarea acidului arahidonic, prevenind sinteza prostaglandinelor și leucotrienelor responsabile de inflamație. Efectul imunomodulator al hormonilor steroizi se datorează și inhibării chemotaxisului. Acțiunea asupra fibrinolizei tisulare duce la abolirea sângerării [313].

Cei mai eficienți corticosteroizi în CU sunt prednisolonul și derivații lui. Dozele recomandate pentru inducerea remisiunii sunt 0,5-0,75 mg/kg de prednisolon sau echivalente până la rezoluția simptomelor. În CU acute și în puseele severe prednisolonul se administrează intravenos în doze mari (160 mg/zi și mai mult) cu transferare, în caz de eficiență, peste 5-7 zile la administrare perorală [296]. În formele cu grad moderat de activitate tratamentul poate fi administrat inițial *per os* în doze terapeutice medii (40-60 mg/zi) (vezi 7.2 și 7.3). După obținerea efectului terapeutic urmează reducerea treptată a dozelor în raport cu evoluția clinică, în mediu cu 5-10 mg în 7-10 zile până la 20 mg și 2,5-5 mg în 7-10 zile de la 20 mg până la întreruperea tratamentului. Este de dorit să fie obținută o remisiune stabilă de 12-16 săptămâni, în condițiile sistării complete a prednisolonului (terapie de menținere cu mesalazină), în caz contrar boala se consideră hormondependentă. Numeroase efecte adverse ale corticosteroizilor limitează utilizarea acestora pe termen lung (tab. 7.1). Pentru terapia de menținere prednisolonul nu este recomandat [43, 149, 269]. Aproximativ 50% dintre pacienții cu CU severă care au administrat tratament cu corticosteroizi dezvoltă forme corticodependente (recidive clinice la tentativele de întrerupere a tratamentului sau de reducere a dozelor) sau corticorezistente (persistența manifestărilor clinice în pofida tratamentului).

Tabelul 7.1

## Efectele adverse ale corticosteroizilor

Organ/sistem	Manifestări clinice
Piele	Acnee, purpură, hirsutism
Sistemul cardiovascular	Hipertensiune, reținerea lichidului
Sistemul osteoarticular	Osteoporoză, osteonecroză, retard fizic la copii
Ochii	Cataractă, glaucom
Sistemul digestiv	Ulcere
Sistemul endocrin	Diabet, obezitate, sindromul Cushing, dismenoree
Deregări metabolice	Hiperglicemie, hipocaliemie, suprimarea funcției suprarenalelor
Sistemul imun	Infecții oportunistice, reactivarea tuberculozei, sepsis



Noii agenți corticoterapici au eficiență similară corticosteroizilor clasici, dar biodisponibilitate redusă, minimalizând efectele adverse sistemice ale corticoterapiei în bolile inflamatorii intestinale. **Budesonide** este un agent corticoterapic potent a cărui toxicitate sistemică este redusă prin metabolizarea hepatică rapidă, la prima trecere. Medicamentul este acoperit cu o membrană enterosolubilă ce îl face disponibil în aria de inflamație activă în ileonul terminal și colon. În trialuri clinice, doza de 9 mg/zi de budesonide a arătat eficiență similară dozei de 40-60 mg/zi de prednisolon în inducerea remisiunii CU, dar reducerea nivelului seric al cortisolului asigură minimalizarea efectelor adverse sistemice. Totuși, budesonidele nu sunt recomandate pentru tratament de lungă durată, deoarece crește riscul apariției efectelor adverse.

Contraindicații la administrarea corticosteroizilor sunt: diabetul zaharat și hipertensiunea arterială slab controlate, osteoporoza pronunțată, ulcerul gastric și ulcerul duodenal, infecțiile acute.

În cazurile de ineficiență a tratamentului cu steroizi sau atunci când există contraindicații pentru terapia hormonală se indică preparate **imunomodulatoare**. [224]. Reprezentanți de prima linie sunt tiopurinele: **azatioprina** și **6-mercaptopurina** [164]. Metabolitul activ al celor două medicamente este 6-tioguanina, care este încorporată în ribonucleotide, exercitând un efect antiproliferativ asupra populației limfocitare mitotic active. Azatioprina și 6-mercaptopurina posedă și proprietăți antiinflamatorii și inhibă activitatea limfocitelor T citotoxice și a T-kilerilor naturali.

Terapia combinată, constituită din tiopurine și corticosteroizi a demonstrat o eficiență înaltă în formele severe de CU [269]. În plus, analogii purinici permit reducerea dozei și, ulterior, suspendarea steroizilor la 60-70% dintre pacienții cu forme hormondependente [7]. În acest context, indicații pentru administrarea tiopurilor în CU sunt: rezistența la tratamentul corticosteroid, hormondependența și reapariția rapidă a puseelor de acutizare (până la 3 luni) după suspendarea prednisolonului. Azatioprina se administrează în doze de 2-2,5 mg/kg nictimeral, 6-mercaptopurina – în doze 1-1,5 mg/kg. Efectul antiinflamator al tiopurilor se realizează prin mecanisme indirecte și este rezultatul modificării răspunsului imun cu corecția dezechilibrului imunologic, deci efectul terapeutic va surveni în 10-12 săptămâni, iar durata tratamentului trebuie să fie de cel puțin 6 luni [313].

Aceste preparate au un număr relativ limitat de efecte adverse în comparație cu alte imunodepresante: febră, erupții cutanate, dezvoltarea pancreatitei acute, hepatotoxicitate, documentate foarte rar. Unul din cele mai severe efecte adverse este mielotoxicitatea (2-4%). Criterii cu valoare predictivă înaltă de apreciere a riscului pentru apariția efectelor adverse nu au fost stabilite. Astfel de criterii ca nivelul tiopurinmetiltransferazei și polimorfismul genelor s-au dovedit a fi puțin informative [120]. Din acest motiv este necesară monitorizarea riguroasă a pacienților cu efectuarea examenului hematologic a sângelui periferic pe toată perioada de tratament cu imunodepresante [269]. Alte efecte adverse sunt pancreatita (3%), reacțiile alergice (2%), complicațiile infecțioase (7%), inclusiv și reactivarea tuberculozei.

Linia a doua de preparate este reprezentată de *metotrexat*. Însă sunt prea puține dovezi (studii randomizate controlate) în favoarea acestui tratament. În plus, cercetarea randomizată placebo-controlată nu a demonstrat eficacitatea metotrexatului în doze mici – 12,5 mg/săptămână [203]. Unele surse recomandă tratament cu metotrexat în doze 20-35 mg/săptămână pentru cazurile când tiopurinele nu pot fi administrate [313]. În opinia experților ECCO, metotrexatul nu poate fi considerat alternativă terapeutică a tiopurinelor în tratamentul CU hormorezistente și hormon-dependente până când nu a fost demonstrată eficacitatea lui [269].

**Inhibitorii calcinevrinei – ciclosporina și tacrolimus** - sunt preparate imunodepresante a căroror acțiune se realizează prin inhibarea translocării nucleare a factorului de transcripție a limfocitelor T activate, urmată de suprimarea eliminării citochinelor proinflamatorii [69]. Inhibitorii calcinevrinei se caracterizează prin atingerea rapidă a efectului terapeutic, iar administrarea ciclosporinei în monoterapie (2-4 mg/kg nictimal intravenos) în CU cu activitate înaltă posedă eficacitate similară cu corticoterapia intravenoasă în doze mari de corticosteroizi și poate fi recomandată ca alternativă pacienților cu contraindicații la tratament hormonal (osteoporoză, diabet zaharat etc.) [59, 243]. Ciclosporina și tacrolimus posedă un șir de efecte adverse dependente de doză (hipertensiune arterială, parestezii, tremor, cefalee, hepato- și nefrotoxicitate, hipomagnezie, dereglarea metabolismului glucidic, infecții oportune etc.), din aceste considerente durata de administrare nu trebuie să depășească 3 luni [149]. Tratamentul cu ciclosporină pe o perioadă de până la 3 luni

se consideră o terapie temporară, un fel de „punte” terapeutică până la survenirea efectului tiopurinelor [43].

Pe parcursul ultimilor 10-15 ani medicina practică s-a îmbogățit cu o nouă posibilitate de abordare terapeutică în tratamentul BII – utilizarea diverselor substanțe biologice cu acțiune asupra procesului inflamator. Această direcție nouă a fost denumită **terapie biologică**. În viziunea modernă bioterapia reprezintă utilizarea produșilor biologici nativi și/sau modificați genetic, extrași din sânge și/sau analogii lor sintetizați [112]. Primul și cel mai bine studiat preparat biologic în tratamentul BII este **influximabul** care a fost inclus în practica medicală din anii 90. El reprezintă anticorpii monoclonali himerici TNF, care în mod specific se asociază cu acest factor în corpul bolnavului și blochează efectul ultimului, astfel, reducând concentrația de citochine proinflamatorii – substanțe-cheie în dezvoltarea inflamației în BII. Medicamentul este compus din 75% proteine umane și 25% proteine de șoarece. Acțiunea influximabului se dezvoltă relativ rapid: deja peste 1-2 săptămâni se poate observa debutul efectului clinic. Durata efectului este de până la 30 săptămâni după infuzia unică. Întrucât peste 8-12 săptămâni concentrația de anticorpi în ser se reduce, se recomandă infuzii repetate pentru menținerea răspunsului clinic.

Studierea eficacității influximabului în tratamentul CU refractare la corticoterapie și la tratament imunodepresiv arată că preparatul este eficient în inducerea remisiunii clinice și endoscopice și contribuie la micșorarea frecvenței colonectomiilor în termeni scurți [158]. Cele mai valoroase cercetări în domeniu - ACT1 și ACT2 - au demonstrat că influximabul administrat intravenos în 3 infuzii consecutive în doza de 5 mg/kg (în puseu, după 2 și 6 săptămâni), apoi fiecare 8 săptămâni este eficient și contribuie la inducerea și menținerea remisiunii la majoritatea bolnavilor cu refracteritate la corticoterapie și la tratament imunodepresiv [220].

Efectul secundar cel mai comun al influximabului este acutizarea infecțiilor latente sau simptomatice. Din aceste considerente, tratamentul se inițiază după excluderea unei eventuale tuberculoze sau a altor infecții acute și cronice [269].

**Certolizumab** și **adalimumab**, de asemenea, sunt anticorpi față de TNF- $\alpha$ . Dacă influximabul conține 25% proteine de șoarece, atunci în certolizumab procentul acestora este mai mic – 5-10%, iar proteinele preparatului adalimumab sunt în totalitate, umane. Din aceste considerente,

adalimumabul este biopreparatul cu cea mai redusă imunogenitate și cu cele mai puține efecte adverse. Eficacitatea acestor preparate în CU este studiată insuficient, cercetările efectuate s-au axat, în special, pe boala Crohn [66]. În prezent continuă cercetările la etapa preclinică și clinică a unui număr mare de preparate biologice: *etanersept* și *onersept* – inhibitori ai receptorilor solubili față de TNF- $\alpha$ , *visilizumab* – anticorpi față de limfocitele T activate (anti-CD-3 anticorpi monoclonali), *alicaforsen* – oligonucleotide anti-sens, *basiliximab* și *daclizumab* – inhibitori CD25 și multe altele [110, 112]. Cu toate că unele dintre aceste preparate biologice au manifestat eficacitate în tratamentul CU, mai sunt necesare studii calitative pentru a fi recomandate utilizării în practica clinică.

### 7.1.2. Tratament antibacterian

Referitor la eficacitatea tratamentului antibacterian în CU datele din literatură sunt contradictorii. A fost demonstrat că în cazurile de CU severă complementarea cu antibiotice a schemelor de tratament bazate pe corticosteroizi nu duce la creșterea efectului terapeutic [173, 174]. Alți autori relatează că durata tratamentului cu antibiotice scurtează termenii terapeutici și ameliorează prognosticul [202, 279]. Experții ECCO concluzionează că la moment nu pot fi propuse recomandări certe și unanime, soluționarea problemei necesită cercetări în continuare [269].

Rolul negativ al infecției intestinale secundare a fost demonstrat în Compartimentul 4.8.4. Pentru evaluarea rolului terapiei de scurtă durată cu medicamente antibacteriene în inducția și menținerea remisiunii în CU a fost efectuat un studiu special.

**Material și metode.** 47 pacienți cu colită ulceroasă moderată sau severă asociată cu infecția secundară intestinală au fost randomizați în 2 grupuri. Primul grup a fost tratat cu mesalazină, prednisolon, ciprofloxacina și metronidazol (grup de tratament), al doilea grup cu mesalazină și prednisolon (grup de control). Criteriile de excludere din investigație au fost activitatea bolii mai mică de 6 puncte după indicele Truelove & Witts și/sau Mayo și stările severe ale pacienților care necesitau introducerea dozelor înalte de steroizi parenteral, stările cu risc înalt de intervenții chirurgicale, patologia concomitentă decompensată. Tratamentul cu medicamente antibacteriene începea după colonoscopie și după examinarea

bacteriologică a maselor fecale pe o durată de 10 zile. Ciprofloxacina a fost indicată în doză de 1000 de mg în 2 prize, iar metronidazolul – 1500 mg în 3 prize. În acest studiu toți pacienții administrau prednisolon în doze de 40-60 mg, în primele 10 zile; 30-40 – în următoarele 2 săptămâni, cu scăderea treptată a dozei cu 5 mg per săptămâna. Mesalazina a fost indicată în doză de 3-4 grame per zi, iar în cazurile afectării distale a fost utilizat tratament combinat: 3-4 grame *per os* și un gram, în microclisme sau în supozitoare. După obținerea remisiunii clinice, de obicei peste 4-8 săptămâni, se trecea la tratamentul de menținere: 1-2 grame de mesalazină per zi. Gradul de activitate al bolii se determina la internare, peste 10 zile, peste 6 și peste 12 luni.

**Rezultate.** Din 47 de bolnavi cu infecție intestinală secundară, tratamentul antibacterian au fost supuși 25 de bolnavi (grupul de tratament), 22 de bolnavi au constituit grupul de control. Caracteristicile demografice și clinice ale grupurilor sunt expuse în tabelul 7.2.

Tabelul 7.2

**Caracteristicile demografice și clinice ale pacienților  
din grupul de tratament și din cel de control**

Caracteristici	Grupul de tratament n = 25	Grupul de control n = 22	P
Sexul; n (%):			
masculin	15 (60,00%)	13 (59,09%)	N <sup>1</sup>
feminin	10 (40,00%)	9 (40,91%)	
Vârsta medie (ani)	38,88±13,35	39,45±12,51	N <sup>2</sup>
Vârsta medie la debutul bolii (ani)	35,16±13,10	35,60±12,83	N <sup>2</sup>
Durata bolii (ani)	3,50±6,04	4,18±5,56	N <sup>2</sup>
Indicele modificat Truelove & Witts	9,44±2,16	9,23±2,84	N <sup>2</sup>
Indicele MAYO	9,04±1,62	8,77±2,16	N <sup>2</sup>
Numărul de pacienți cu:			
indicele modificat Truelove & Witts ≥ 11	7 (28,00%)	6 (27,27%)	N <sup>3</sup>
indicele MAYO ≥ 11	5 (20,00%)	4 (18,18%)	N <sup>3</sup>
flora patogenă	17 (68,00%)	13 (59,09%)	N <sup>3</sup>
flora condiționat-patogenă	8 (32,00%)	9 (40,91%)	
Localizarea afectării:			

continuare tab. 7.2

colita distală	12 (48,00%)	7 (31,81%)	N <sup>3</sup>
colita pe stânga	8 (32,00%)	10 (45,45%)	
colita subtotală și cea totală	5 (20,00%)	5 (22,73%)	
N = nesemnificativ, > 0,05; <sup>1</sup> = criteriul $\chi^2$ cu corecție la continuitate; <sup>2</sup> = criteriul <i>Student</i> ; <sup>3</sup> = criteriul $\chi^2$ ; <sup>4</sup> = criteriul Fisher			

Nu a fost depistată o diferență semnificativă în grupurile de tratament și de control în funcție de sex, vârstă, durata bolii, localizarea procesului patologic în colon și gradul de severitate al bolii, de asemenea, după indiciii principali de laborator, ceea ce permite de a conchide că randomizarea pacienților a fost adecvată (tab. 7.3).

Tabelul 7.3

**Caracteristice biologice ale pacienților din grupul  
de tratament și din cel de control**

Caracteristici	Grupul de tratament n = 25	Grupul de control n = 22	P
Numărul de pacienți cu:			
· leucocitoză ( $> 9 \times 10^9/\text{mm}^3$ )	17 (68,00%)	9 (40,91%)	N <sup>3</sup>
· deviere spre stânga în leucogramă ( $> 6\%$ )	17 (68,00%)	14 (63,64%)	N <sup>3</sup>
· trombocitoză ( $> 320 \times 10^3/\text{mm}^3$ )	8 (32,00%)	3 (13,64%)	N <sup>4</sup>
· VSH – $> 10$ la bărbați, · și $> 15$ la femei	20 (80,00%)	14 (63,64%)	N <sup>3</sup>
Hemoglobina (g/l)	112,75 $\pm$ 21,51	113,23 $\pm$ 13,37	N <sup>2</sup>
Eritrocitele ( $10^{12}/\text{l}$ )	4,02 $\pm$ 0,72	3,79 $\pm$ 0,42	N <sup>2</sup>
Leucocitele ( $10^9/\text{l}$ ):	10,42 $\pm$ 3,09	9,88 $\pm$ 2,84	N <sup>2</sup>
· nesegmentate (%)	12,54 $\pm$ 10,68	9,32 $\pm$ 6,81	N <sup>2</sup>
· segmentate (%)	52,46 $\pm$ 13,97	58,27 $\pm$ 10,54	N <sup>2</sup>
· limfocite (%)	23,65 $\pm$ 10,08	22,55 $\pm$ 8,63	N <sup>2</sup>
· monocite (%)	6,78 $\pm$ 3,34	5,86 $\pm$ 3,33	N <sup>2</sup>
Trombocitele ( $10^9/\text{l}$ )	390,50 $\pm$ 168,61	364,67 $\pm$ 101,08	N <sup>2</sup>
VSH-I (mm/oră)	27,08 $\pm$ 16,57	25,86 $\pm$ 15,88	N <sup>2</sup>
Hematocritul (%)	32,72 $\pm$ 5,86	34,67 $\pm$ 5,26	N <sup>2</sup>

continuare tab. 7.3

Proteina totală (g/l):	66,86±7,24	69,71±8,88	N <sup>2</sup>
· albumină (%)	45,52±9,45	45,12±8,08	N <sup>2</sup>
· globuline (%):			
α <sub>1</sub> (%)	7,03±1,97	8,33±2,39	< 0,05 <sup>2</sup>
α <sub>2</sub> (%)	11,88±2,78	12,84±2,29	N <sup>2</sup>
β (%)	13,14±1,76	12,98±2,45	N <sup>2</sup>
γ (%)	23,45±7,33	20,60±4,51	N <sup>2</sup>
ALT (UI/l)	38,17±9,89	35,85±14,87	N <sup>2</sup>
AST (UI/l)	27,58±12,86	24,92±12,46	N <sup>2</sup>
Fosfataza alcalină (UI/l)	143,00±46,51	197,13±56,20	<0,001 <sup>2</sup>
Gamaglutamiltranspeptidaza (UI/L)	24,33±7,05	26,80±9,88	N <sup>2</sup>
K <sup>+</sup> (nmol/l)	4,21±0,46	4,47±0,41	< 0,05 <sup>2</sup>
Na <sup>+</sup> (nmol/l)	139,9±3,60	142,01±3,82	N <sup>2</sup>
Fe seric	10,07±9,07	13,99±8,39	N <sup>2</sup>
CIC	133,50±55,74	125,60±40,58	N <sup>2</sup>
Ig G	1558,03±542,36	1720,91±627,71	N <sup>2</sup>
Ig A	256,25±124,68	272,13±144,02	N <sup>2</sup>
Ig M	177,03±63,12	153,42±82,12	N <sup>2</sup>
N = nesemnificativ;			
<sup>1</sup> = criteriul $\chi^2$ cu corecție la continuitate; <sup>2</sup> = criteriul <i>Student</i> ; <sup>3</sup> = criteriul $\chi^2$ ; <sup>4</sup> = criteriul Fisher.			

În urma tratamentului efectuat starea pacienților s-a ameliorat semnificativ în ambele grupuri (tab. 7.4. și 7.5.).

Tabelul 7.4

**Gradul activității bolii și indicii principali de laborator  
după 10 zile de tratament**

Caracteristici	Grupul de tratament n = 25	Grupul de control n = 22	P
Indicele Truelove & Wits	3,56±1,92	5,09±3,21	= 0,05 <sup>1</sup>
Numărul de pacienți cu indicele Truelove & Wits:			
≥ 11 (boală severă)	0	1(4,5%)	N <sup>2</sup>
6-10 (boală moderată)	2 (8,0%)	5(22,7%)	

continuare tab. 7.4

3-5 (boală ușoară)	12(48,0%)	10(45,5%)	
≤ 2 (remisiune)	11(44,0%)	6(27,3%)	
Numărul de pacienți cu:			
leucocitoză ( $> 9 \times 10^9/\text{mm}^3$ )	8(32,0%)	9(40,9%)	N <sup>2</sup>
deviere spre stânga ( $> 6\%$ )	8(32,0%)	11(50,0%)	N <sup>2</sup>
trombocitoză ( $> 320 \times 10^3/\text{mm}^3$ )	8(32,0%)	3(13,6%)	N <sup>3</sup>
VSH >10 la bărbați și >15 la femei	14(56,0%)	9(40,9%)	N <sup>2</sup>
Leucocitele ( $10^9/\text{l}$ )	8,46±4,01	8,98±3,64	N <sup>1</sup>
N = nesemnificativ; <sup>1</sup> = criteriul Student; <sup>2</sup> = criteriul $\chi^2$ ; <sup>3</sup> = criteriul Fisher			

În grupul de tratament au fost depistate rezultate mai semnificative: indicele de activitate modificat după Truelove & Wits după 10 zile de tratament s-a redus până la  $3,56 \pm 1,92$ , în grupul de tratament, și până la  $5,09 \pm 3,21$  în grupul de control ( $p < 0,05$ ). După 10 zile în grupul de tratament nu erau pacienți cu grad sever de acutizare, 2 bolnavi (8,0%) aveau un grad moderat și 11 bolnavi (44,0%) în stare de remisiune clinică. În același timp, în grupul de control au rămas 6 pacienți (27,3%) cu activitate severă și moderată, iar remisiunea clinică a fost obținută numai la 6 bolnavi (27,3%). În această perioadă nu a fost evidențiată o diferență semnificativă în grupurile studiate conform indicilor principali de laborator. Probabil indicii biologici se normalizează mai lent, comparativ cu semnele clinice.

Tabelul 7.5

**Gradul activității bolii și indicii principali de laborator  
după 30 zile de tratament**

Caracteristici	Grupul de tratament n = 24	Grupul de control n = 22	P
Indexul Truelove & Wits	2,38 $\pm$ 1,25	4,73 $\pm$ 2,41	<0,001 <sup>1</sup>
Numărul de pacienți cu indicele Truelove & Wits:			
≥ 11 (boala severă)	0	0	<0,001 <sup>2</sup>
6-10 (boala moderată)	0	6(27,3%)	
3-5 (boala ușoară)	5(20,8%)	12(54,5%)	
≤ 2 (remisiune)	19(79,2%)	4(18,2%)	



continuare tab. 7.5

Numărul de pacienți cu:			
leucocitoză ( $> 9 \times 10^9/\text{mm}^3$ )	0	6(27,3%)	$<0,01^3$
deviere spre stânga ( $> 6\%$ )	0	12(54,5%)	$<0,001^3$
trombocitoză ( $> 320 \times 10^3/\text{mm}^3$ )	3(12,5%)	5(22,7%)	$N^3$
VSH $>10$ la bărbați și $>15$ la femei	0	6(27,3%)	$<0,01^3$
Leucocitele ( $10^9/\text{l}$ )	$6,15 \pm 3,93$	$9,43 \pm 4,53$	$<0,01^1$
N = nesemnificativ; <sup>1</sup> = criteriul Student; <sup>2</sup> = criteriul $\chi^2$ ; <sup>3</sup> = criteriul Fisher			

După 30 de zile de tratament s-a înregistrat o diferență veridică mai semnificativă dintre grupurile de tratament și de control (tab. 7.5.). Indicele de activitate modificat după Truelove & Witts s-a redus până la  $2,38 \pm 1,25$  în grupul de tratament și până la  $4,73 \pm 2,41$ , în grupul de control ( $p < 0,001$ ). În grupul de tratament pacienți cu grad sever și moderat de acutizare nu au rămas, iar la 19 bolnavi (79,2%) a fost obținută remisiunea clinică. În același timp, în grupul de control la 6 pacienți (27,3%) se menținea activitatea moderată a CU și numai la 4 bolnavi (18,2%) a fost obținută remisiunea stabilă ( $p < 0,001$ ). În grupul de tratament, după 30 de zile de tratament nu a rămas niciun pacient cu leucocitoză și cu deviere a formulei leucocitare sau cu accelerarea VSH-ului, în timp ce în grupul de control aceiași indici au fost majorați în  $> 25\%$  din cazuri, iar devierea formulei leucocitare s-a păstrat la 54,5% dintre bolnavi. Numărul mediu al leucocitelor în grupul de tratament a fost de  $6,15 \pm 3,93 \times 10^9/\text{mm}^3$ , în grupul de control – de  $9,43 \pm 4,53 \times 10^9/\text{mm}^3$  ( $p < 0,01$ ). Deci remisiunea a fost obținută mai repede și la un număr mai mare de pacienți în grupul de tratament, pe când în grupul de control, la a 30-a zi de monitorizare, 6 bolnavi (27,3%) au fost transferați la alte scheme de tratament din lipsa de răspuns adecvat la terapie.

Evoluția bolii în grupurile de studiu pe parcursul următoarelor 6 și 12 luni este redată în tabelele 7.6 și 7.7. Observațiile ulterioare au arătat: peste 6 luni, în remisiunea menținută se aflau 20 de bolnavi (83,3%) din grupul de tratament și numai 9 (40,9%) din grupul de control ( $p < 0,005$ ). Pe parcursul primelor 6 luni de supraveghere niciun bolnav din grupul de tratament nu a prezentat mai mult de o acutizare și nici la un pacient nu a fost modificată schema de tratament. În același timp, în grupul de control la 9 bolnavi s-a atestat mai mult decât o acutizare sau nu s-a obținut remisiunea completă, fapt care a necesitat schimbarea schemei de tratament (inclusiv adăugarea tratamentului antibacterian și a corticosteroizilor parenteral).

Tabelul 7.6

**Evoluția bolii pe parcursul a 6 luni de supraveghere**

Indice	Grupul de tratament n = 24	Grupul de control n = 22	P
Menținere a remisiunii	20 (83,3%)	9 (40,9%)	<0,01 <sup>1</sup>
O acutizare	4 (16,7%)	4 (18,2%)	N <sup>2</sup>
Două și mai multe acutizări sau schimbare a schemei de tratament	0	9 (40,9%)	< 0,001 <sup>2</sup>
Colectomie	0	0	N <sup>2</sup>
N = ne semnificativ; <sup>1</sup> = criteriul $\chi^2$ ; <sup>2</sup> = criteriul Fisher			

Peste 12 luni de monitorizare, menținerea remisiunii s-a depistat la 13 bolnavi (54,2%), în grupul de tratament, iar în grupul de control remisiunea nu a fost obținută nici la un pacient ( $p < 0,001$ ). Majoritatea bolnavilor din grupul de control (18 bolnavi, 81,8%) au avut 2 și mai multe acutizări, iar 17 dintre ei (77,3%) au fost transferați la alte scheme de tratament și la 2 bolnavi (9,1%) a fost efectuată colectomia după indicații absolute (la 1 pacient – hemoragie profuză, la celălalt – perforația colonului). În același timp, în grupul de tratament au fost doar 2 bolnavi cu mai mult decât o acutizare și la ambii în analiza bacteriologică repetată a maselor fecale s-a depistat o disbioză pronunțată, din care cauză a fost efectuat tratamentul antibacterian repetat (cu rifaximină).

Tabelul 7.7

**Evoluția bolii pe parcursul a 12 luni de monitorizare**

Indice	Grupul de tratament n = 24	Grupul de control n = 22	P
Menținere a remisiunii	13 (54,2%)	0	<0,001 <sup>2</sup>
O acutizare	9 (37,5%)	4 (18,2%)	N <sup>2</sup>
Două și mai multe acutizări sau schimbare a schemei de tratament	2 (8,3%)	18 (81,8%)	<0,001 <sup>2</sup>
Colectomie	0	2 (9,1%)	N <sup>2</sup>
N = ne semnificativ; <sup>1</sup> = criteriul $\chi^2$ ; <sup>2</sup> = criteriul Fisher			

Așadar, în grupul de tratament se înregistrează o diminuare mai expresivă a bolii, comparativ cu grupul de control. Introducerea ciprofloxa-

cinei și a metronidazolului în schemele standard de tratament al acutizărilor severe și moderate ale colitei ulcerose nespecifice a contribuit la reducerea relativă a riscului de o acutizare cu 72% (tab. 7.8), iar riscul de două și mai multe acutizări – cu 89,9%.

Tabelul 7.8

**Reducere absolută și relativă a riscului de acutizări  
pe parcursul a 12 luni de monitorizare**

Risc	Reducere absolută a riscului	Reducere relativă a riscului
O acutizare	42,4	72%
Două și mai multe acutizări sau schimbare a schemei de tratament	73,5	89,9%

**Discuții și concluzii.** Datele din literatura de specialitate despre eficacitatea tratamentului antibacterian în CU sunt contradictorii. Tradițional, încă din anii 70-80 ai secolului XX, antibioticele au fost folosite în tratamentul combinat al acutizărilor severe în CU. Însă investigațiile controlate ulterioare au arătat lipsa efectului de la introducerea în schemele standard a tratamentului de 7 zile cu vancomicină peroral, de 5 zile cu metronidazol intravenos, de 10 zile cu ciprofloxacina peroral sau intravenos [173, 174, 269]. Aceasta a contribuit la excluderea tratamentului antibacterian din ghidurile naționale și internaționale de management al CU [43, 149]. În *Consensus de management al bolilor inflamatorii intestinale pentru regiunea Asia-Pacific* se specifică introducerea antibioticelor în complicațiile infecțioase ale CU [299].

În investigațiile sus-numite tratamentul antibacterian era indicat la toți pacienții cu colita ulceroasă nespecifică, forma severă și cea foarte severă, fără a ține cont de prezența sau de absența semnelor infecției secundare. Acest fapt, probabil, nu a permis obținerea rezultatelor pozitive statistic semnificativ veridice, cu toate că toți autorii observau o evoluție mai favorabilă a bolii în urma tratamentului antibacterian.

Conform datelor din literatura de specialitate [195, 258] și din studiul actual, prezența infecției secundare nu este obligatorie la pacienții cu CU severă și moderată (după datele noastre – 30,1%). Deci, numai la aceștea din urmă severitatea bolii poate fi cauzată de suprapunerea infecției intestinale secundare, care necesită tratament antibacterian. La majoritatea pacienților severitatea acutizărilor este condiționată, probabil, de alte

cauze, inclusiv de agresiunea autoimună, și administrarea suplimentară a antibioticelor nu este eficientă.

Studiul efectuat în țările scandinave de către Turunen U. *et al.* [279] a demonstrat efectul benefic al tratamentului de lungă durată (6 luni) cu ciprofloxacina în obținerea și menținerea remisiunii în CU. Rezultatele veridice mai semnificative au fost obținute după 3 luni de tratament, după care diferențele dintre grupurile de tratament și de control s-au redus considerabil. Posibil tratamentul antibacterian îndelungat cauzează o disbioză intestinală persistentă care influențează nociv evoluția bolii.

Rezultatul investigației date confirmă faptul că tratamentul antibacterian de scurtă durată (10 zile) cu ciprofloxacina și cu metronidazol ameliorează esențial evoluția bolii la bolnavii cu acutizări severe și moderate ale colitei ulceroase nespecifice, complicate cu o infecție intestinală secundară.

### 7.1.3. Nutriție dietetică, enterală și parenterală

În CU o mare importanță are nutriția adecvată medicală enterală și, în caz de necesitate, parenterală. Pentru pacienții cu forme moderate și severe ale CU sunt caracteristice deficitul masei corporale, tulburările metabolice, care se dezvoltă în cazul deficitului de proteine, lipide, macro- și microelemente, intoleranța unui șir de carbohidrați, în special insuficiența de lactază etc. Există câteva cauze de dezvoltare a malnutriției în colita ulceroasă. Mai întâi de toate, la bolnavi, împreună cu mucusul eliminat și în urma diareei și hemoragiei, are loc pierderea masivă cu scaunul a proteinelor, electroliților și microelementelor, mai pronunțată în scaunul multiplu fără fecale cu sânge și mucus. Acest fapt condiționează reducerea cantității de proteine de transport, ceea ce perturbază tranzitul de substanțe nutritive spre țesuturi. Pe de altă parte, inflamația acută și cronică modifică metabolismul spre catabolism și, prin urmare, cresc necesitățile organismului în energie și materiale de construcții. Cu toate acestea, destul de des la această categorie de pacienți se constată o scădere bruscă a poftei de mâncare până la anorexie. Pacienții deseori conștient reduc cantitatea de alimente ingerate, deoarece creșterea conținutului intestinului gros agravează sindromul dureros.

Conform conceptului modern al dietoterapiei, în cazul păstrării funcției tractului gastrointestinal se dă preferință nutriției enterale, ale cărei

avantaje sunt modul fiziologic, reducerea riscului de apariție a tulburărilor metabolice și degenerative.

Dieta de bază în CU activă este caracterizată printr-un conținut ridicat de proteine (2-2,2 g/kg greutate corporală), vitamine, minerale, precum și un conținut normal de grăsimi și carbohidrați. Se dă preferință produselor alimentare prelucrate pentru a proteja la maxim mucoasa intestinului și a încetini tranzitul produselor alimentare în intestin, se exclud produsele cu fibre vegetale brute, laptele, conservele, alimentele condimentate și sărate, băuturile alcoolice. Se recomandă alimentarea fracționată. Rația alimentară va include bucate din pește și carne slabă (de vită, pui, curcan, iepure), fierte sau la aburi, terciuri, cartofi, ouă, pâine uscată, nuci. Se vor exclude din rație fructele și legumele crude, deoarece acestea contribuie la înțepirea diareii.

În cazuri grave, în perioada activității înalte a bolii nutriția enterală poate fi asigurată de amestecuri nutritive complete (Nutrizon, Peptamen, Modulen etc.) care pot fi administrate pe cale orală sau printr-un cateter nazo-gastral. În cele mai multe cazuri, amestecurile pentru alimentarea enterală nu trebuie să înlocuiască alimentarea pacientului în general, ci trebuie să servească drept sursă suplimentară de substanțe nutritive și energie. La recomandările Societății Europene de Nutriție Clinică și Metabolism (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN*), pacienților cu colită ulceroasă cu deficiență nutrițională le este indicată introducerea treptată a alimentării enterale suplimentare cu valoare energetică de 500-600 kcal pe zi [166].

La nutriție parenterală se recurge în cazuri extreme – dilatare toxică a colonului, tulburări catabolice severe, în perioada preoperatorie. Se folosesc amestecurile de aminoacizi, electroliți, soluțiile standard de glucoză, vitaminele și mineralele [282].

#### 7.1.4. Tratament simptomatic

**Preparatele antidiareice** în CU au o importanță secundară. Administrarea lor poate încetini evacuarea exsudatului inflamator-purulent din intestin și mări riscul megacolonului toxic, de aceea, ele nu sunt indicate în recidivele severe. În cazul activității ușoare și moderate a CU, preparatele antidiareice pot fi indicate în cure scurte ca preparate temporare până

la obținerea efectului clinic al medicamentelor antiinflamatorii de bază.

*Loperamidul (imodium, lopedium)* este unul dintre cele mai eficiente preparate antidiareice simptomatice. Este un agonist al  $\mu$ -receptorilor opiacei, ceea ce determină capacitatea acestuia de a inhiba contracțiile propulsive rapide ale intestinului, încetinind tranzitul materiilor fecale, urmat de micșorarea pasajului conținutului lichid al chimusului și creșterea absorbției apei și electrolitilor. Loperamidul sporește tonusul sfincterelor anale, îmbunătățind controlul actelor de defecație.

În diaree, doza inițială de loperamid pentru adulți constituie 2-4 mg (1-2 capsule), ulterior o capsulă după fiecare scaun lichid. Doza totală nu trebuie să depășească pe cea maximal admisă zilnic pentru adulți – 16 mg (8 capsule). Dacă scaunul este normal sau lipsește timp de 12 ore, tratamentul se anulează. Dacă diareea continuă timp de 2-3 zile, administrarea loperamidului se sistează.

La grupul preparatelor cu acțiune predominant absorbantă și mucilaginoasă se referă smecta, attapulgitul, enterodezul etc. *Smecta* (silicat de aluminiu și de magneziu natural) se indică câte 3 g (1 pachetel) 3 ori/zi cu 15-20 minute înainte de masă în formă de suspensie, dizolvând conținutul în 50 ml apă. Luând în considerare efectul absorbant al preparatului, acesta se administrează separat de alte medicamente, la un interval de câteva ore.

*Attapulgitul (neointestopan)* prezintă un amestec natural al hidraților silicatului de magneziu și de aluminiu care nu se absoarbe în tractul gastrointestinal. Preparatul are o activitate absorbantă înaltă și poate absorbi o cantitate de apă ce depășește de 8 ori masa substanței, de asemenea leagă în intestin virusurile, bacteriile și toxinele acestora și are acțiune mucilaginoasă grație formării unei pelicule subțiri de protecție. Neointestopanul se indică adulților câte 4 pastile (fiecare câte 0,63 g) după primul episod de scaun lichid, apoi câte 2 pastile după fiecare act de defecare, maxim până la 14 pastile pe zi. Durata administrării preparatului nu trebuie să depășească 2 zile.

Pentru *ameliorarea sindromului dureros* pot fi recomandate medicamentele antispastice. Preparatele de alegere sunt antispasticele miotrope selective: *otilonium bromide*, *mebeverinum hidrohloridum*, *pinaverium bromide*. Alegerea optimă este *otilonium bromide* (bromura de otiloniu, *Spazmomen*<sup>®</sup>), efectul farmacologic al cărui este asociat cu blocarea se-

lectivă a tranzitului ionilor de calciu prin membrana citoplasmatică și cu blocarea receptorilor de tahichinină și muscarină a celulelor. Grație acestui mecanism, spazmomenul reduce tonul fibrelor mușchilor netezi ai intestinului, reducând frecvența și intensitatea peristaltismului. Spazmomenul practic nu se absoarbe (nu mai mult de 3-5%), în legătură cu ce nu are efecte sistemice și reacții adverse în cazul respectării regimului de dozare. Se administrează peroral, câte 1 comprimat de 2-3 ori pe zi.

Administrarea antispasticelor neurotrope (anticolinergice: atropină, scobutil, buscopan, beladonă) este limitată de un spectru larg de reacții adverse și contraindicații.

În CU sunt contraindicate preparatele antiinflamatorii nesteroidiene (aspirină, ibuprofen, diclofenac) etc., care pot agrava evoluția bolii.

**În prezența unor tulburări metabolice** se efectuează corecția lor medicamentoasă. În malnutriția severă se administrează amestecurile de aminoacizi, albumină, plasmă, poate fi administrat și retabolilul, câte 100 mg 1 dată în 2 săptămâni intramuscular. Se indică administrarea parenterală a vitaminelor, îndeosebi din grupa B și a vitaminei C.

În cazul perturbării echilibrului de apă și electroliți, se indică administrarea intravenoasă a preparatelor de potasiu și de calciu.

În cazurile grave, **pentru tratamentul anemiei hipochrome** se administrează parenteral preparatele de fier. Administrarea perorală a preparatelor de fier poate intensifica diareea și sindromul dureros în CU, de aceea ele se administrează strict la indicație (în caz de hiposideremie). La alegerea preparatului medicamentos se va ține cont de conținutul în el a fierului bivalent care se absoarbe în intestin. Administrarea preparatelor cu fier în doze mari (300 mg pe zi) nu duce la sporirea absorbției ionilor de fier, sporind însă numărul de efecte secundare.

Acidul ascorbic, cisteina, fructoza, incluse în componența formelor medicamentoase, intensifică absorbția fierului. Ținând cont de acest fapt, preparatele combinate care conțin acid folic ca component necesar pentru sinteza normală și maturarea eritrocitelor, și cianocobalamina, necesară pentru metabolismul normal al acidului folic, fiind un factor principal în formarea din el a formei active, duc la creșterea semnificativă a sintezei hemoglobinei și cresc eficiența terapiei anemiei prin deficit de fier. Acestor criterii corespunde preparatul antianemic complex Ferro-folgamma care conține 100 mg de sulfat de fier, 100 mg de acid ascorbic, 10 mg de

ciancobalamină, 5 mg de acid folic. Întrucât absorbția fierului poate fi redusă sub influența anumitor substanțe, conținute în produsele alimentare (acid fosforic, săruri de calciu) și administrarea simultană a mai multor medicamente (tetraciclină, săruri de magneziu), în preparatul Ferro-fol-gamma toate componentele active se află într-o membrană neutră specială care asigură absorbția lor, în principal, în segmentul superior al intestinului subțire. Lipsa efectului iritant local asupra mucoasei gastrice contribuie la o toleranță bună.

În prezent se produc preparate (*sorbifer-durules*, *fenules*) cu eliberare încetinită a fierului, grație prezenței substanțelor inerte din care prin porii fini pătrunde treptat fierul. Acest fapt asigură un efect prelungit de absorbție și reduce frecvența tulburărilor din partea tractului gastrointestinal.

**Pentru normalizarea stării psihologice** a bolnavilor se recomandă diverse metode de psihoterapie. Corecția medicamentoasă se efectuează în funcție de prevalența unor sau altor tulburări. La pacienții cu anxietate severă sunt eficiente tranchilizantele minore – derivații benzodiazepinei: *diazepam*, *metazepam* (*rudotel*), *lorazepam* (*xanax*) etc.; în depresie - doze mici de antidepressive triciclice (*amitriptilina*) sau inhibitori selecțivi ai recaptării serotoninei (*paroxetină*); în cancerofobie - o combinație de tranchilizante și neuroleptice în doze mici (*frenolon*).

Tratamentul sanatorial cu administrarea fizioterapiei, balneoterapiei etc. nu este recomandat bolnavilor cu colită ulceroasă.

### 7.1.5. Tratament chirurgical

La tratament chirurgical în CU se recurge în ineficiența metodelor conservative și dezvoltarea complicațiilor cu pericol pentru viața pacientului (megacolon toxic, perforații, hemoragii masive). Deoarece CU este o maladie cu afectare difuză și progresivă a întregului colon, indiferent de localizarea leziunii de moment, „standardul de aur” al tratamentului chirurgical în prezent este proctocolonectomia totală cu formarea anastomozelor *pauch-anale* (fig. 7.3) – metodă de „vindecare” a CU care permite păstrarea calității vieții pacienților la un nivel satisfăcător [24, 269].

Proctocolonectomia totală este asociată cu creșterea frecvenței complicațiilor și a mortalității în stare inițială gravă. Operația de alegere în



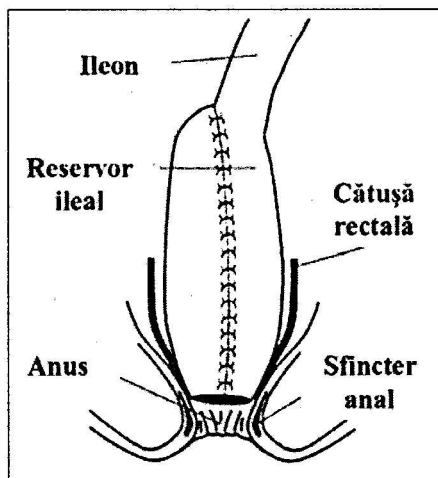


Fig. 7.3. Anastomoză ileoanală pauch.

reconstructivă. Odată cu dezvoltarea continuă a inflamației și stricturii rectale apare necesitatea înlăturării ei prin rezecția abdomeno-anală a segmentelor rectului și colonului sigmoidian. Etapa reconstructivă, în acest caz, poate consta în formarea unui rezervor din intestinul subțire, aplicarea anastomozei ileoanale cu ileostomă preventivă. Ileostoma preventivă se închide după vindecarea anastomozei peste 1 - 2 luni.

### 7.1.6. Metode alternative de tratament

În opinia experților, printre metodele, care necesită a fi studiate, se numără: tratamentul cu helminți, cu heparină și leucocitoforeza [269]. Eficacitatea tratamentului cu helminți a bolnavilor cu CU a fost studiat prin administrarea periodică (la fiecare 2 săptămâni) a *Trichuris suis* nepatogen pentru om: remisiunea CU ușoare și moderate se obține într-un procent mai mare de cazuri comparativ cu placebo [254]. Cu toate acestea, confirmarea rezultatelor și elaborarea schemelor optime de tratament vor fi posibile doar după efectuarea cercetărilor clinice ulterioare.

Savanții japonezi au elaborat o metodă nouă de tratament a CU – leucocitoforeza. Procedura constă în filtrarea extracorporală prin sisteme speciale de absorbție (sfere celulozo-acetate Adacolumn® sau fibre po-

astfel de cazuri este rezecția subtotală a colonului cu formarea ileostomiei și sigmoidostomiei [124]. În perioada postoperatorie se efectuează tratamentul intensiv al segmentului de colon - hormoni în microclisme și supozitoare, mesalazină locală, metronidazol, asanarea intestinului cu soluții antiseptice și astringente. În perioada postoperatorie îndepărtată, de la 6 luni până la 2 ani, se soluționează a doua etapă a intervenției chirurgicale. În absența recidivelor colitei ulcerose în rect se efectuează anastomoza ileorectală

listerice Cellsorba®) a leucocitelor. În timpul unei intervenții sunt filtrate 65-100% neutrofile, 55-100% monocite și 20-60% limfocite, care apoi se întorc în organism [234]. Cu toate că această metodă se folosește pe larg în clinicile din Japonia, costurile mari și lipsa dovezilor sunt factori limitanți pentru implementarea ei în Europa și SUA [225].

Aproximativ 50% din pacienții cu CU folosesc diverse metode alternative în calitate de tratament principal sau suplimentar: decocturi sau infuzii de plante, diverse adaosuri biologice, hidrocolonoterapie, metodele terapiei orientale. Eficacitatea acestor tratamente n-a fost confirmată și ele nu pot fi recomandate drept alternativă la tratamentul patogenetic de bază. În practica noastră am întâlnit pacienți care au „tratat” recidivele bolii cu miere de albine, soluție de amidon, suc de aloe, metodele Ayurveda. Toți acești pacienți se adresau, în cele din urmă, la gastroenterolog din cauza înrăutățirii stării și începeau sau reîncepeau administrarea terapiei patogenetice de bază.

## 7.2. SCHEME DE TRATAMENT PENTRU OBȚINEREA REMISIUNII

În fiecare caz particular de boală se va decide asupra alegerii metodei optime de tratament conservativ și/sau chirurgical. Tactica terapeutică depinde de gradul de activitate al CU și de extinderea procesului lezional. **În CU activă cu localizare rectală sau rectosigmoidiană** sunt de preferat medicamentele cu mod de administrare *per rectum*. Mesalazina în supozitorii sau clistere cu doza de 1-2 g este preparatul de elecție în puseele ușoare sau cu activitate moderată. Acest tratament asigură instalarea remisiunii la 50-80% din pacienți [177].

În colitele distale mesalazina administrată rectal este mai eficientă comparativ cu cea perorală, iar combinarea ambelor căi de administrare este cea mai eficientă în caz de leziuni cu o extindere mai mare de 50 cm [223]. În formele de CU active, rezistente la monoterapia cu mesalazină se recomandă tratament combinat: corticosteroizi topici (beclometazon dipropionat în doza de 3 g), combinat cu mesalazină 2 g, ambele administrate rectal. Această tactică este mai eficientă comparativ cu monoterapia [190].

În puseele ușoare și cu activitate moderată a *colitelor cu afectare pe stânga* se recomandă tratament combinat: administrare rectală și perorală a preparatelor din grupul aminosalicilatelor în doza sumară până la 2 g nictimal, strategie cu eficiență superioară administrării medicamentului pe o singură cale [211]. Atunci când rectoragiile au o durată mai mare de 10-14 zile pe fond de tratament cu 5-ASA șansele obținerii remisiunii sunt mai mici [228] și se recomandă complementarea tratamentului cu corticosteroizi cu acțiune locală (budesonid, beclometazonă dipropionat).

Abordarea terapeutică a pacientului cu *forme extinse* și activitate ușoară sau moderată a CU este similară tacticii de tratament a CU de afectare stângă. Tratamentul se inițiază cu preparate introduse pe calea perorală și rectală (aminosalicilate – cel puțin 3-4 g nictimal): 4 g mesalazină (Pentasa®) perorală combinată cu 1 g mesalazină introdusă rectal prin clister au condus la instalarea remisiunii timp de 8 săptămâni în 64% cazuri, pe când administrarea doar perorală a fost eficientă în 43% cazuri [179]. Complementarea tratamentului cu corticosteroizi este oportună în caz de eșec terapeutic după 10-14 zile de terapie anterioară. În colitele extinse preparate de elecție se consideră corticosteroizii sistemici, deoarece sunt mai eficienți în prevenirea evoluției severe, manifestărilor extraintestinale și complicațiilor [167]. Se propune o schemă orientativă de tratament al CU extinse cu activitate moderată: prednisolon 40 mg/zi o săptămână, apoi 30 mg/zi o săptămână, apoi 20 mg/zi o lună, apoi reducerea treptată (câte 5 mg/ săptămână) a dozei până la sistarea completă a preparatului în 3 luni [269].

*Formele severe de CU* sunt indicații pentru spitalizare și tratament intensiv. Este necesară conlucrarea specialiștilor gastroenterolog și coloproctolog, deoarece necesitatea colonectomiei în primele săptămâni după debutul acut este de 20% [3], iar pentru puseele recurente – 40% [71]. Terapia de bază în CU cu activitate înaltă include administrarea intravenoasă a corticosteroizilor sistemici (metilprednisolon 40-60 mg și mai mult), eficiența perfuziei medicamentului este similară cu a introducerii în bolus a preparatului [33, 278].

Un tratament de alternativă pentru cazurile de ineficiență sau contraindicații la doze mari de corticosteroizi este tratamentul cu ciclosporină sau infliximab, în modul descris în compartimentul precedent. În tratamentul CU, adițional tratamentului de bază, sunt valoroase următoarele măsuri terapeutice:

- alimentație curativă (enterală și/sau parenterală);
- normalizarea echilibrului acidobazic și electrolitic (hipopotasiemia și hipomagneziemia pot contribui la dezvoltarea megacolonului toxic) [94];
- heparinoterapia (scade riscul trombemboliilor) [130];
- antibioterapia (în caz de infecții asociate);
- transfuzii de sânge și a derivaților săi și alte măsuri de tratament intensiv (la indicații).

Lipsa efectului după 4-7 zile de tratament intensiv indică necesitatea efectuării colonectomiei.

### 7.3. SCHEME DE TRATAMENT PENTRU MENȚINEREA REMISIUNII

Atingerea remisiunii clinice a bolii este urmată de tratamentul de menținere. Scopul acestui tratament este menținerea remisiunii clinice și endoscopice fără terapia hormonală. Tratamentul de menținere este recomandat tuturor pacienților cu CU indiferent de activitatea puseului precedent și de extinderea procesului lezional. Această abordare rezultă din faptul că 43% și 76% din bolnavi după instalarea remisiunii fac pusee recurente, după 6, respectiv, și 12 luni de placebo, iar pe fundalul tratamentului de menținere – în 29% și 38% cazuri [68, 252]. Regimul tratamentului de menținere este determinat de extinderea procesului și de activitatea puseului precedent, de metoda terapeutică prin care s-a obținut remisiunea, de frecvența acutizărilor, de caracterul tratamentelor de menținere anterioare și de alți factori (de exemplu, disponibilitatea medicamentelor).

*După inducerea remisiunii pe fundal de preparate 5-ASA și/sau corticosteroizi tratamentul de menținere se va efectua cu sulfasalazină sau mesalazină [269]. Doza minimală eficientă este de 1-2 g mesalazină peroral. În CU distale, în administrare rectală doza sumară de mesalazină, necesară menținerii remisiunii, poate fi mai mică – 3 g pe săptămână în supozitorii [111]. Formele extinse de boală necesită introducerea preparatului pe cale perorală în combinație cu cea rectală, însă a fost constatată scăderea compleanței pacientului [188]. Eficacitatea superioară a posolo-*

giilor de administrare o dată pe zi comparativ cu cele fracționate, de asemenea, poate fi explicată prin rolul compleanței pacientului la tratament. Astfel, Dignass și colegii în 2007, la Săptămâna Gastrologică Europeană au raportat rezultatele preventive ale studiului internațional: administrarea Pentasa® în doză de 2 g/zi în priză unică pe parcursul unui an a reușit să mențină remisiunea la 73,8% din bolnavi, iar aceeași doză divizată în 2 prize – la 63,6% [70].

Necesitatea administrării preparatelor hormonale în scopul menținerii remisiunii în doze mai mari de 10 mg/zi pe o durată mai mare de 3 luni sau în orice doză pe o durată mai mare de 6 luni este calificată ca hormonodependență [269]. Utilizarea de durată a corticosteroizilor trebuie evitată din cauza spectrului mare de efecte secundare. Din acest motiv, pacienții cu forme hormonodependente vor fi trecuți la tratament imunomodulator. Preparate de elecție sunt azatioprina și 6-mercaptopurina în doze de 1,5-2,0 mg/kg nictimal. Fraser și coautorii au raportat rezultatele studiului retrospectiv de cohortă – monitorizarea timp de 30 ani a pacienților în clinica specializată din Oxford [92]. Rata generală de remisiune în tratamentul cu azatioprină a constituit 58% și a crescut până la 87% în caz de prelungiri a duratei de administrare mai mult de 6 luni. Monitorizarea timp de 5 ani a bolnavilor a arătat că proporția pacienților cu remisiune completă a fost de 62% și 81%, pacienții suportând perioade scurte de acutizări, responsive la corticoterapie.

Dacă remisiunea se datorează tratamentului cu infliximab, atunci și terapia de menținere recomandată este în favoarea infliximabului – administrare intravenoasă în doze 5 mg/kg o dată la 8 săptămâni. Acest tratament a reușit menținerea remisiunii de durată (către săptămâna 54) la 35% din pacienți, comparativ cu efectul placebo – 17% [220]. Cercetarea SONIC a demonstrat eficacitatea înaltă a combinației infliximab – azatioprină în scopul menținerii remisiunii în formele severe ale BC. Posibil că acest fapt este valabil și pentru CU. Doar cercetările ulterioare de calitate vor oferi dovezi certe.

Având în vedere importanța patogenetică a dereglărilor florei intestinale în CU, s-a presupus eficacitatea probioticelor în menținerea remisiunii. În prezent a fost dovedită eficacitatea *E. coli Nissle* (Mutaflor®). Administrarea probioticului în doză 200 mg/zi (echivalent a  $50 \times 10^9$  bacterii *E. coli* viabile) timp de 1 an a avut eficiență similară cu preparatele

5-ASA în doza de 1,5 mg/zi (rata acutizărilor în ambele grupuri a fost de 45% și 36% corespunzător) [151]. Rezultatele studierii eficacității altor probiotice (*Bifidobacterium bifidum*, *B. breve*, *L. acidophilus* etc.) sunt contradictorii [131, 295], fiind necesare studii ulterioare în acest domeniu.

Rolul altor preparate biologice, cu excepția infliximabului (adalimumab, certolizumab, etanercept, natalizumab, visulizumab, fontolisumab, basiliximab, daclizumab, alicaforsen etc.) și a leucocitoforezei în menținerea remisiunii CU nu au fost studiate.

Un domeniu mai puțin studiat este durata tratamentului de menținere. Se consideră dovedită eficacitatea terapiei de menținere de 6 și 12 luni. Nesoluționată rămâne problema duratei tratamentului de menținere cu tiopurine. În practica clinică există tendința de a evita hormondependența, dar nu există unanimitate vizavi de dependența la imunomodulatoare. În prezent se consideră necesară menținerea remisiunii, inclusiv cu tiopurine și infliximabul, deoarece aceste tactici previn progresarea maladiei și dezvoltarea complicațiilor [119].

Un șir de probleme rămân încă nesoluționate: Care trebuie să fie durata optimală în caz de obținere a remisiunii stabile? Care este eficiența tratamentului de menținere după o remisiune stabilă și de durată? Savanții itaieni au monitorizat 112 pacienți aflați în remisiune clinică și endoscopică cu tratament de menținere cu sulfasalazină  $\geq 1$  an [8]. Pacienții au fost randomizați în 2 grupuri: unii au administrat mesalazină (Asacol®) în doza de 1,2 g (28 pacienți), alții au primit placebo (22 pacienți) timp de un an. Rata recidivelor pe parcursul anului a fost similară la pacienții din ambele grupuri.

**Strategia de tratament intermitent.** Experiența clinică denotă perioade de remisiuni îndelungate, indiferent de administrarea medicamentelor, după instalarea remisiunii clinice la pacienții cu forme evolutive ușoare. Unii pacienți, în pofida recomandărilor medicului, își elaborează strategii terapeutice proprii: administrează aminosalicilate în cure scurte în perioada activă a bolii, extinzându-le pe o durată de 2-3 săptămâni – 3 luni. Această strategie poate fi eficientă la pacienții cu forme evolutive ușoare și moderate în caz de remisiune completă. Presupunem că tratamentul intermitent poate servi ca strategie alternativă la această categorie de bolnavi.

**Material și metode.** Studiul a fost realizat în Clinica Gastroenterologie a IMSP Spitalul Clinic Republican în perioada anilor 2006-2010. În cercetare au fost incluși și randomizați pacienții, la care s-a obținut remisiune clinică după tratamentul perioadei active a CU. Criterii de includere au servit:

- vârsta mai mare de 18 ani;
- remisiune clinică stabilă mai mult de 4 săptămâni, menținută prin administrare de aminosalicilate;
- remisiune endoscopică (lipsa semnelor macroscopice de inflamație activă);
- extindere a leziunii în perioada ultimului puseu mai distal de unghiul lienal al colonului (rectită, rectosigmoidită cu sau fără implicarea colonului descendent);
- grad ușor sau moderat de activitate în timpul ultimei acutizări.

*Criterii de excludere:*

- forme extinse de CU (proximal de la unghiul lienal al colonului);
- pusee cu grad sever (inclusiv în anamnezic);
- obținerea remisiunii în urma corticoterapiei parenterale și/sau administrarea de durată a corticosteroizilor (mai mult de 3 luni);
- maladii cronice cu necesitatea administrării de durată a medicamentelor;
- afecțiuni grave ale tractului gastrointestinal, indiferent de administrarea medicamentelor (ciroza hepatică, sindrom de malabsorbție).

Remisiunea stabilă clinică și endoscopică după perioada activă de grad ușor și moderat în caz de afectare distală a intestinului a fost diagnosticată la 68 pacienți. La 7 dintre acești bolnavi au fost prezente criterii de excludere, iar 2 persoane au refuzat să fie incluse în cercetare. Restul pacienților (n=59) au fost randomizați consecutiv în raport 1:1. Astfel, 29 bolnavi au constituit grupul cu tratament de menținere permanent (TP) și 30 – cu tratament intermitent (TI). Pacienții din grupul TP au administrat zilnic câte 1,5-2,0 g mesalazină/sulfasalazină în toată perioada studiului sau până la următorul puseu. Pacienții din grupul TI au administrat zilnic câte 1,5-2,0 g mesalazină/sulfasalazină pe parcursul a 3 luni, după care tratamentul era sistat. Bolnavilor acestui grup le-a fost recomandat ca în caz de apariție a primelor simptome sugestive

pentru recrudescență a bolii să înceapă administrarea 1,5-2,0 g/zi de me-salazină/sulfasalazină timp de 7-10 zile și, în caz de remisiune clinică, să prelungească administrarea preparatului încă 3 săptămâni. În caz de imposibilitate de obținere a unei remisiuni clinice stabile, pacientul a fost considerat ca bolnav în perioada activă a bolii.

Doi dintre pacienții grupului TP, aflați în remisiune stabilă după 3 luni de tratament, au refuzat administrarea ulterioară a aminosalicilatelor și au fost transferați în grupul TI. Astfel, după 3 luni s-a conturat repartizarea definitivă a pacienților: 27 pacienți în grupul TP și 32 bolnavi în grupul TI. Caracteristicile demografice ale pacienților acestor două grupuri sunt prezentate în tab. 7.9.

Tabelul 7.9

**Caracteristice demografice ale grupurilor studiate**

Caracteristice	Terapia de menținere n = 27	Terapia intermitentă n = 32	P
Sexul, n (%)			
masculin	15 (55,6%)	18 (56,3%)	0,834 <sup>1</sup>
feminin	12 (44,4%)	14 (43,7%)	
Indicele masei corporale (kg/m <sup>2</sup> )	23,7 ± 3,9	24,1 ± 4,2	0,708 <sup>2</sup>
Vârsta medie (ani)	41,3 ± 15,6	41,7 ± 15,0	0,921 <sup>2</sup>
Vârsta medie la debutul bolii (ani)	36,4 ± 15,3	36,5 ± 14,3	0,979 <sup>2</sup>
Durata bolii (ani)	4,9 ± 5,8	5,2 ± 5,2	0,835 <sup>2</sup>
Fumatul, n (%):			
nefumător	21 (77,8%)	26 (81,2%)	0,797 <sup>1</sup>
fost fumător	4 (14,8%)	3 (9,4%)	
fumător	2 (7,4%)	3 (9,4%)	

<sup>1</sup> = testul  $\chi^2$ ; <sup>2</sup> = t testul Student

Grupurile de cercetare au fost comparabile după datele demografice (sexul, vârsta, vârsta la debutul bolii) și după caracteristicile clinice (activitatea și extinderea CU, tratamentul etc.): pentru toate cazurile  $p > 0,05$  (tab. 7.9 și 7.10).



Tabelul 7.10

## Caracteristice clinice ale grupurilor studiate

Caracteristice	Terapia de menținere n = 27	Terapia intermitentă n = 32	P
Localizarea afectării, n (%):			
· proctită	2 (7,4%)	3 (9,4%)	0,562 <sup>1</sup>
· proctosigmoidită	20 (74,1%)	27 (84,2%)	
· colită pe stânga	5 (18,5%)	3 (9,4%)	
Severitatea bolii, n (%):			
· ușoară	10 (37,0%)	13 (40,6%)	0,796 <sup>3</sup>
· moderată	17 (63,0%)	19 (59,4%)	
Tratamentul medicamentos, n (%):			
· mesalazină/ sulfasalazină oral	6 (22,2%)	5 (15,6%)	0,798 <sup>1</sup>
· mesalazină rectal	2 (7,4%)	3 (9,4%)	
· mesalazină/ sulfasalazină oral și rectal	19 (70,4%)	24 (75,0%)	
Necesitatea corticosteroizilor	6 (22,2%)	5 (15,6%)	0,739 <sup>3</sup>

<sup>1</sup> = testul  $\chi^2$ ; <sup>2</sup> = *t* testul Student; <sup>3</sup> = testul exact Fisher

Dinamica bolii și starea pacienților au fost apreciate după 6 luni, 12 luni și 2 ani de monitorizare sau în caz de recrudescență a bolii. În caz de recidivă a puseului se apreciau indicatorii CU pentru a fi comparate între cele două grupuri de studiu. Pacienții pierduți din urmărire au fost considerați ca pacienți în stare de acutizare (*abordare intention to treat*).

**Rezultatele obținute.** 59 bolnavi cu CU în stadiul de remisiune stabilă clinică și endoscopică mai mult de 4 luni, menținută prin administrarea de aminosalicilate în doza nictimală de 1,5-2,0 g, au participat la prima etapă a cercetării (6 luni de urmărire). Repartizarea pacienților pe grupuri și subgrupuri pe parcursul cercetării este reflectată în figura 7.4.

La prima etapă nici un pacient nu a fost pierdut din urmărire. Din grupul TP remisiunea s-a menținut la 25 persoane (78,1%), iar recidiva puseului CU a survenit la 7 bolnavi (21,9%). Diferențe veridice între grupurile de comparație nu au fost obținute,  $p=0,996$  (tab. 7.11). Pusee de acutizare de grad ușor, care au remis după 4-5 săptămâni de tratament cu aminosalicilate, au fost prezente la 8 persoane pe parcursul primelor 6 luni, la 1 pacient recidiva puseului a remis fără administrare de medicamente.

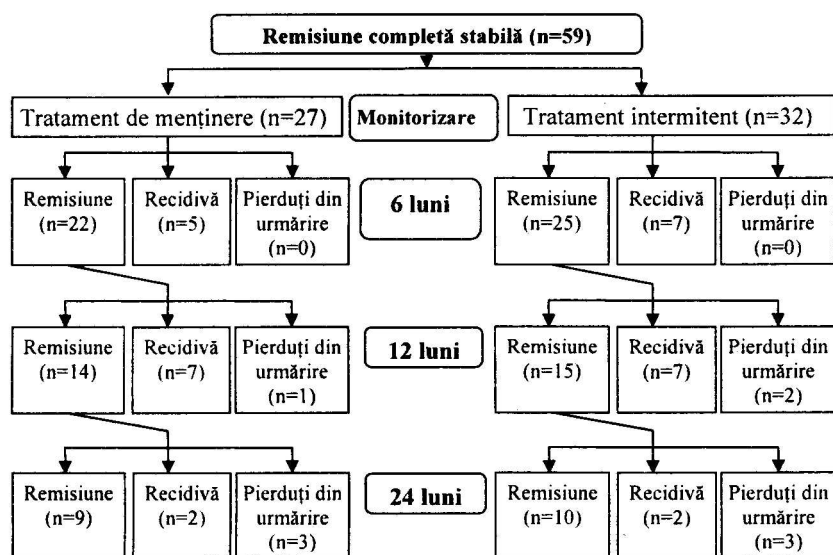


Fig. 7.4. Repartizarea pacienților pe parcursul cercetării.

După 12 luni dinamica bolii a fost apreciată la 21 bolnavi din grupul TP și la 22 bolnavi din grupul TI (au ieșit din studiu: 1 pacient din grupul TP și 2 din grupul TI). La moment remisiunea era prezentă la 14 pacienți din grupul TP (51,9% din numărul de pacienți incluși inițial în grup) și la 15 bolnavi din grupul TI (46,9% respectiv). Analiza comparativă a acestor indici nu arată diferențe statistic veridice,  $p=0,905$ . Pe parcursul perioadei analizate (ultimele 6 luni), acutizări de grad ușor, care au răspuns la cure scurte de aminosalicilate, au raportat încă 5 pacienți, dintre care 2 au suportat acutizări ușoare repetate pe parcursul a 12 luni.

La evaluarea dinamicii după 24 luni de supraveghere, remisiunea clinică s-a menținut la 9 bolnavi din grupul TP (33,3% de la numărul de pacienți incluși inițial în grup) și la 10 pacienți (31,3%) din grupul TI ( $p=0,913$ ). Pe parcursul acestei perioade, în grupul TI au fost menționate încă 7 pusee cu grad ușor al acutizării, 2 au avut acutizare repetată pe parcursul anului, cu răspuns favorabil la cure scurte de aminosalicilate.

În această cercetare, la pacienții ambelor grupuri a fost apreciat gradul de activitate și extinderea procesului în acutizarea bolii (tab. 7.12).

Tabelul 7.11

## Frecvența remisiunilor în grupurile studiate

Perioada de timp	Tratament de menținere n = 27	Tratament intermitent n = 32	P *
După 6 luni, n (%):			
· remisiune persistentă	22 (81,5%)	25 (78,1%)	0,996
· pierduți din urmărire	0	0	
După 12 luni, n (%):			
· remisiune persistentă	14 (51,9%)	15 (46,9%)	0,905
· pierduți din urmărire	1	2	
După 24 luni, n (%):			
· remisiune persistentă	9 (33,3%)	10 (31,3%)	0,913
· pierduți din urmărire	1+3	2+3	

\* = testul  $\chi^2$ 

Tabelul 7.12

## Caracteristica acutizărilor ulterioare

Caracteristici	Tratament de menținere n = 14	Tratament intermitent n = 16	P *
Extinderea leziunii, n (%):			
· cu extindere continuă	5 (35,7%)	9 (56,3%)	0,299
· fără extindere continuă	9 (64,3%)	7 (43,7%)	
Severitatea bolii, n (%):			
· ușoară	8 (57,1%)	6 (37,5%)	0,464
· moderată	6 (42,9%)	10 (62,5%)	
Complicații, n (%)	0 (0 %)	0 (0 %)	

\* = testul exact Fisher

În total recidiva puseelor a fost înregistrată la 14 bolnavi din grupul TP (51,9% din numărul celor incluși inițial în grup) și la 16 (50,0%) din grupul TI ( $p=0,945$ ). Pusee cu grad ușor al acutizării au fost prezente la 8 pacienți TP (57,1% din numărul tuturor acutizărilor din grup) și la 6 bolnavi cu TI (37,5% respectiv). Pusee cu grad moderat s-au înregistrat la 6 persoane din grupul TP (42,9%) și la 10 pacienți pe TI (62,5%). Cu toate că există tendința creșterii gradului de severitate a acutizărilor în

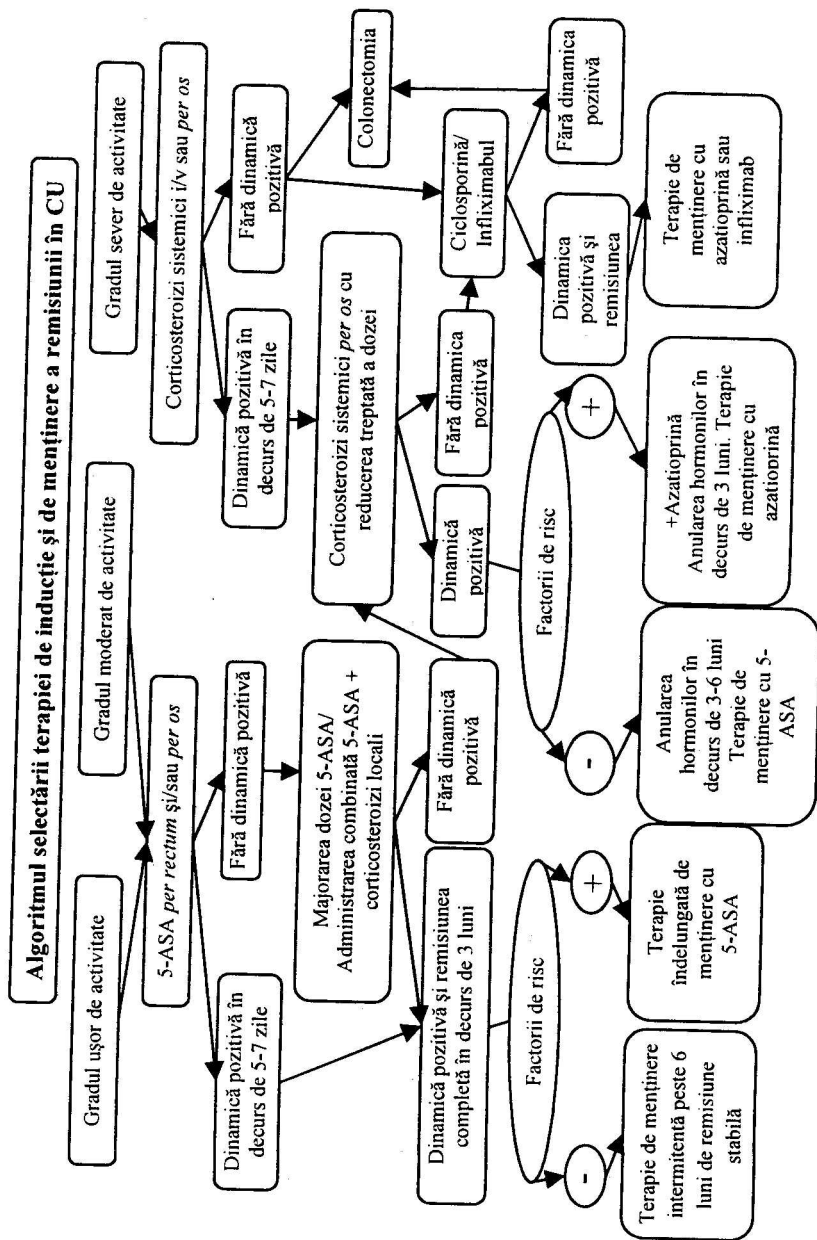
grupul de pacienți cu TI, diferențele apreciate statistic nu sunt semnificative,  $p=0,464$ . O situație similară se observă și vizavi de extinderea leziunii în timpul puseului recidivant. În grupul TI s-a înregistrat un număr mai mare de pacienți (9; 56,3%) cu extinderea distală a zonei de inflamație, apreciată endoscopic, comparativ cu grupul TP (5; 35,7%), deși diferențele nu au semnificație statistică,  $p=0,299$ . În grupurile studiate nu au fost înregistrate cazuri de recidivă a puseelor cu grad sever și complicații ale CU.

**Concluzii.** La pacienții cu forme ușoare și moderate de CU, în cazurile de obținere a remisiunii clinice și endoscopice stabile nu au fost observate avantaje ale aplicării tratamentului permanent de menținere față de terapia intermitentă. Acestei categorii de bolnavi, tratamentul intermitent poate fi recomandat după obținerea remisiunii clinice și endoscopice stabile (mai mult de 4 luni).

#### 7.4. ALGORITMUL DE MANAGEMENT AL PACIENȚILOR CU COLITĂ ULCEROSĂ

Principalele obiective și sarcini ale tratamentului CU sunt controlul simptomelor bolii, ameliorarea calității vieții, reducerea frecvenței acutizărilor și îmbunătățirea prognosticului bolii. În mod ideal, scopul tratamentului este remisiunea completă a bolii pe un termen cât mai îndelungat. În unele cazuri acest obiectiv poate fi atins cu ajutorul terapiei de menținere cu salicilați sau chiar fără un tratament medical specific, în alte cazuri - numai prin administrarea terapiei de menținere pe termen lung cu imunomodulatori. Strategia curativă a terapiei de inițiere și menținere trebuie să fie strict individualizată în funcție de vârsta pacientului, extinderea leziunilor, gradul de activitate al CU, existența complicațiilor, caracterul evoluției bolii, caracterul patologiei asociate, precum și accesibilitatea pentru pacienți a tratamentului recomandat.

Pentru selectarea unei strategii speciale de tratament prezentăm algoritmul de tratament al pacienților, inclusiv și în funcție de prezența sau absența factorilor de risc pentru evoluția nefavorabilă (fig. 7.5).



**Fig. 7.5. Algoritm de strategie terapeutică în CU.**

## 8. PROGNOZĂ ȘI PROFILAXIE

Prognoza CU depinde nu numai de severitatea bolii și de dezvoltarea complicațiilor, care necesită intervenție chirurgicală, dar și de tratamentul adecvat. În cazul tratamentului adecvat, supraviețuirea pacienților nu diferă de indicele corespunzător în populație generală.

Aproximativ la 80% din bolnavii supuși terapiei de menținere cu aminosalicilați nu se menționează exacerbari ale bolii în timpul anului. În medie, la fiecare bolnav se preconizează o exacerbare în decurs de 5 ani, iar în decurs de 15 ani ele lipsesc doar la 5% din bolnavi. Aproximativ 3-5% din bolnavii cu colită ulceroasă necesită tratament chirurgical la fiecare 5 ani de evoluție a bolii.

Incidența cancerului de colon pe fundalul colitei ulceroase variază de la 3 la 10%. La pacienții cu colită ulceroasă totală cancerul se dezvoltă aproximativ cu 20 de ani mai devreme, decât în medie în rândul populației. Probabilitatea cumulativă pentru cancerul colorectal crește de la 2% în primii 10 ani de la debutul bolii până la 8% la persoanele cu un anamnezic de peste 20 ani și până la 18% când durata bolii este mai mare de 30 ani [271].

Cancerul în colita ulceroasă se poate dezvolta în orice segment al colonului, totodată aproximativ 2/3 din tumori sunt diagnosticate în segmentele din stânga și în rect. Macroscopic este posibilă atât forma polipoză, cât și plată sau difuză a creșterii tumorii. Histologic predomină adenocarcinoamele. Prognoza tratamentului corespunde cu prognoza în cancerul de colon obișnuit [21].

Profilaxia primară specifică a colitei ulceroase n-a fost elaborată. Profilaxia secundară are drept scop prevenirea recidivelor bolii și preîntâmpinarea complicațiilor colitei ulceroase.

## BIBLIOGRAFIE

1. Achkar J.P. *IL23R and ATG16L1 SNPs in IBD: alphabet soup or something more?* Am. J. Gastroenterol. 2008; 103:628-30.
2. Ajaj W.M., Lauenstein T.C., Pelster G. et al. *Magnetic resonance colonography for the detection of inflammatory diseases of the large bowel: quantifying the inflammatory activity.* Gut 2005; 54:257-63.
3. Allison J., Herrinton L.J., Liu L. et al. *Natural history of severe ulcerative colitis in a community-based health plan.* Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2008; 6:999-1003.
4. Altstock R., Shtevi A., Karban A. et al. *Improved IBD diagnosis via ELISA detecting novel antibodies: ACCA, ALCA and AMCA.* Gastroenterol. 2005; 128 (suppl. 4): A 303.
5. Amre D.K., D'Souza S., Morgan K. et al. *Imbalances in dietary consumption of fatty acids, vegetables, and fruits are associated with risk for Crohn's disease in children.* Am. J. Gastroenterol. 2007; 102:2016-25.
6. Anderson C., Massey D., Barrett J. et al. *Investigation of Crohn's disease risk loci in ulcerative colitis further defines their molecular relationship.* Gastroenterol. 2009; 136:523-9.
7. Ardizzone S., Maconi G., Russo A. et al. *Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis.* Gut 2006; 55:47-53.
8. Ardizzone S., Petrillo M., Imbesi V. et al. *Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission?* Aliment. Pharmacol. Ther. 1999; 13:373-9.
9. Asakura H., Suzuki K., Kitahora T., Morizane T. *Is there a link between food and intestinal microbes and the occurrence of Crohn's disease and ulcerative colitis?* J. Gastroenterol. Hepatol. 2008; 23:1794-801.
10. Atreya R., Neurath M.F. *Chemokines in IBD.* Dig. Dis. 2010; 28:386-94.
11. Avagi S., Hiyama E. et al. *Interleukin-10 expression in intestine of Crohn's disease.* Int. J. Mol. Med. 2000; 5:389-95.
12. Bach J.F. *The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases.* N. Engl. J. Med. 2002; 347:911-20.
13. Bardhan K.D., Simmonda N., Royston C. et al. *A United Kingdom in-*

- flammatory bowel disease database: making the effort worthwhile. J. Crohn's Colitis* 2010; 4:405-12.
14. Baron J.H., Connell A.M., Lennard-Jones J.E.. *Variation between observers in describing mucosal appearances in proctocolitis. Br. Med. J.* 1964; 1:89-92.
  15. Baron S., Turck D., Leplat C. et al. *Enviromental risk factors in pediatric inflammatory bowel disease: a population based case control study. Gut* 2005; 54:357-63.
  16. Barreiro-de Acosta, Castro A., Souto R. *Emigration to western industrialized countries: A risk factor for developing IBD. J Crohn's Colits* 2011; 5(6):566-9.
  17. Baskol M., Baskol G., Kocer D. et al. *Advanced oxidation protein products: a novel marker of oxidative stress in ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol* 2008, 42(6): 687-91.
  18. Baumgart D.C., Sandborn W.J. *Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. Lancet* 2007; 369:1641-57.
  19. Bayraktaroglu S., Basoglu O., Ceylan N. et al. *A rare extraintestinal manifestation of ulcerative colitis: tracheobronchitis assotiated with ulcerative colitis. J. Crohn's Colitis* 2010; 4:679-82.
  20. Beaugerie L., Massot N., Carbonnel F. et al. *Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96:2113-6.
  21. Belev N., Tripac I., Mîndruța R. et al. *Programul screening-ului și monitoring-ului familiilor canceroase în Republica Moldova. Buletinul Academiei de Științe al Moldovei* 2010, 4(27): 232-7.
  22. Bengtson M.-B., Aamodt G., Vath M. et al. *Inflammatory bowel disease in a Norwegian population-based twin cohort. Inflammation in the intestinal tract: pathogenesis and treatment. Falk symp.* 169, 15-16 may 2009, Kiev: A5.
  23. Bentley E., Jenkins D., Campbell F., Warren B.F. *How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. J. Clin. Pathol* 2002; 55:955-60.
  24. Berndtsson I., Oresland T.. *Quality of life before and after proctocolectomy and IPAA in patients with ulcerative proctocolitis - a prospective study. Colorectal Dis.* 2003; 5:173-9.
  25. Bernstein C.N., Blanchard J.F., Rawsthorne P., Yu N. *The prevalence of*



- extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study.* Am. J. Gastroenterol. 2001; 96:1116–22.
26. Bernstein C.N., Kraut A., Blanchard J.F. et al. *Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in the central Canadian province: a population-based study.* Am. J. Epidemiol. 1999; 149(10):916–24.
27. Bernstein C.N., Rawsthorne P., Cheang M. et al. *A population-based case control study of potential risk factors for IBD.* Am. J. Gastroenterol. 2006; 101: 993–1002.
28. Bernstein Ch.N. *New insights into IBD epidemiology: are there any lessons for treatment?* Dig. Dis. 2010; 28:406–10.
29. Biancone L., Michetti P., Travis S. *European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations.* J. Crohn's and Colitis 2008; 2:63–92.
30. Birrenbach T., Bocker U. *Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications.* Inflamm. Bowel Dis. 2004; 10:848–59.
31. Bjornsson S., Johannsson J.O., Oddsson E. *Inflammatory bowel disease in Iceland, 1980–1989. A retrospective nation-wide epidemiological study.* Scand. J. Gastroenterol. 1998; 33(1):71–7.
32. Blumberg R. *Immunoregulatory disturbances in IBD.* Inflammation in the intestinal tract: pathogenesis and treatment. Falk symposium 169. Kiev, 2009: 22–4.
33. Bossa F., Fiorella S., Caruso N. et al. *Continuous infusion vs bolus administration of steroids in severe attacks of ulcerative colitis: a randomized, double-blind trial.* Am. J. Gastroenterol. 2007; 102:601–8.
34. Botnaru V. *Compendiu de gastroenterologie.* Chişinău 2006: 283–293.
35. Botnaru V., Gavrilić A. *Examenul clinic în afecţiunile aparatului digestiv.* Chişinău 2005.
36. Brakenhoff L.K.P.M., van der Heijde D.M., Hommes D.W. et al. *The joint-gut axis in inflammatory bowel disease.* J. Crohn's Colitis 2010; 4:257–68.
37. Brant S.R., Wang M.H., Rawsthorne P. et al. *A population-based case-control study of CARD15 and other risk factors in Crohn's disease and ulcerative colitis.* Am. J. Gastroenterol. 2007; 102:313–23.
38. Brignola C., Campieri M., Bazzocchi G. et al. *A laboratory index for predicting relapse in asymptomatic patients with Crohn's disease.* Gastroenterology 1986; 91:1490–4.

39. Buening J., Homann N., von Smolinski D. et al. *Helminths as governors of inflammatory bowel disease*. Gut 2008; 57:1182-3.
40. Burisch J., Cukovic-Cavka S., Kaimakliotis I. et al. *Construction and validation of a web-based epidemiological database for inflammatory bowel diseases in Europe: An EpiCom study*. J. Crohn's Colitis 2011; 5(4):342-9.
41. Cario E. *Therapeutic impact of Toll-like receptors on inflammatory bowel disease: a multiple-edged sword*. Inflamm. Bowel Dis. 2008; 14(3):411-21.
42. Carr I., Mayberry J. *The effects of migration on ulcerative colitis: a three year prospective study among Europeans and first and second-generation South Asians in Leicester (1991-1994)*. Am. J. Gastroenterol. 1999, 94(10):2918-22.
43. Carter M. J., Lobo A. J., Travis S. P. L. *Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults*. Gut 2004; 53(suppl. V):1-16.
44. Casella G., Villanacci V., Di Bella C. et al. *Pulmonary disease associated with inflammatory bowel disease*. J. Crohn's Colitis 2010; 4:384-9.
45. Cassinotti A., Birindelli S., Clerici M. et al. *HLA and autoimmune digestive disease: a clinically oriented review for gastroenterologist*. Am. J. Gastroenterol. 2009; 104:195-217.
46. Chatzicostas C., Roussomoustakaki M., Potamianos S. et al. *Factors associated with disease evolution in Greek patients with inflammatory bowel disease*. BMC Gastroenterol 2006; 6:21.
47. Cho J. *Genetic polymorphisms in the IL-23R locus and susceptibility to IBD*. Mechanisms of intestinal inflammation. Falk Workshop, Dresden, 2007: 17-8.
48. Cho J.H., Weaver C.T. *The genetics of inflammatory bowel disease*. Gastroenterol. 2007; 133:1327-39.
49. Chow D., Leong R., Tsoi K. et al. *Long-term follow-up of ulcerative colitis in the Chinese population*. Am. J. Gastroenterol. 2009; 104:647-54.
50. Clayton E.M., Rea M.C., Shanahan F. et al. *The vexed relationship between Clostridium difficile and inflammatory bowel disease: an assessment of carriage in an outpatient setting among patients in remission*. Am. J. Gastroenterol. 2009; 104:1162-9.
51. Collins P., Rhodes J. *Ulcerative colitis: diagnosis and management*. British Medical J. 2006; 333(7563):340-3.
52. Colombel J., Salomaz J., Cortot A. *Incidence of inflammatory bowel di-*

- sease in Northwestern France. Preliminary results in region Pas-de-Calais.* Scand. J. Gastroenterol. 1989; 24 (suppl. 170):22-4.
53. Cornish J.A., Tan E., Simillis C. et al. *The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis.* Am. J. Gastroenterol. 2008; 103:2394-400.
54. Cosnes J. *Smoking, physical activity, nutrition and lifestyle: environmental factors and their impact on IBD.* Dig. Dis. 2010; 28:411-7.
55. Cosnes J., Beaugerie L., Carbonnel F. et al. *Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study.* Gastroenterol. 2001; 120:1093-9.
56. Cosnes J., Carbonnel F., Beaugerie L. et al. *Effects of appendicectomy on the course of ulcerative colitis.* Gut 2002; 51:803-7.
57. Cosnes J., Seksik P., Nion-Larmurier I. et al. *Prior appendectomy and the phenotype and course of Crohn's disease.* World J. Gastroenterol. 2006; 12:1235-42.
58. Cucchiara S., Iebba V., Conte M., Schippa S. *The microbiota in inflammatory bowel disease in different age groups.* Dig. Dis. 2009; 27:252-8.
59. D'Haens G., Lemmens L., Geboes K. et al. *Intravenous cyclosporine vs intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis.* Gastroenterology 2001; 120:1323-9.
60. Dalle-Donne I. et al. *Protein carbonylation in human diseases.* Trend Mol Med 2003, 9(4): 169-176.
61. Danese S., Papa A., Saibeni S. et al. *Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: the clot thickens.* Am. J. Gastroenterol. 2007; 102:174-86.
62. Danese S., Semeraro S., Papa A. et al. *Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease.* World J. Gastroenterol. 2005; 11:7227-36.
63. Dejaco C., Osterreicher C., Angelberger S. et al. *Diagnosing colitis: a prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis.* Endoscopy 2003; 35:1004-8.
64. Deretic V. *Links between autophagy, innate immunity, inflammation and Crohn's disease.* Dig. Dis. 2009; 27:246-51.
65. Desreumaux P., Ghosh S. *Review article: mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid-new evidence.* Aliment. Pharmacol. Ther. 2006; 24(Suppl 1):2-9.
66. D'Haens G., Daperno M.. *Advances in biologic therapy for ulcerative colitis and Crohn's disease.* Curr. Gastroenterol. Rep. 2006; 8:506-12.

67. D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.G. et al. *A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis*. Gastroenterology 2007; 132:763–86.
68. D'Haens G., Sandborn W.J., Feagan B.G. et al. *Clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis*. Gastroenterology 2007; 132:753–57.
69. Dignass A., Van Assche G., Lindsay J.O. et al. *The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management*. J. Crohn's Colitis, 2010; 4:28–62.
70. Dignass A., Vermeire S., Adamek H. et al. *Improved remission rates from once- vs twice-daily mesalazine (Pentasa®) granules for the maintenance of remission in ulcerative colitis: results from a multinational randomised controlled trial*. UEGW; 2007.
71. Dinesen L C., Walsh A. J., Protic M. N. et al. *The pattern and outcome of acute severe colitis*. J. Crohn's Colitis 2010; 4:431–7.
72. Dixit R., Chowdhury V., Kumar N. *Hydrocolonic sonography in the evaluation of colonic lesions*. Abdom. Imaging. 1999; 24:497–505.
73. Dotan I. *New serologic markers for inflammatory bowel disease diagnosis*. Dig. Dis. 2010; 28:418–23.
74. Dubinsky M. *Can serological markers help determinate prognosis and guide therapy?* Dig. Dis. 2010; 28:424–8.
75. Dubinsky M. *What is the role of serological markers in IBD? Pediatric and adult data*. Dig. Dis. 2009; 27:259–68.
76. Dubois P., van Heel D. *New susceptibility genes for ulcerative colitis*. Nat Genet 2008; 6:686–8.
77. Duerr R.H. *Genome-wide association studies herald a new era of rapid discoveries in inflammatory bowel disease research*. Gastroenterol. 2007; 132:2045–62.
78. Duerr R.H., Taylor K.D., Brant S.R. et al. *A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene*. Science 2006; 314:1461–3.
79. Dumbrava V., Țurcan S. *Bolile inflamatorii intestinale*. Medicina internă. Ediția a 2-a. Vol. II: gastroenterologie, hepatologie, reumatologie. Sub red. Babiuc C., Dumbrava V. Chișinău: Medicina, 2008: 133–193.
80. Eckmann L., Karin M. *NOD2 and Crohn's disease: loss or gain of function?* Immunity 2005; 22:661–7.

81. Edwards F.C., Truelove S.C. *The course and prognosis of ulcerative colitis*. Gut 1963; 4:299–315.
82. Ekblom A. *The IBD epidemiology. A report from the 1-st International meeting on chronic Inflammatory Bowel Disease*. Madrid, 2000.
83. Ekblom A., Helmick C., Zack M., Adami H.O. *Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study*. National Engl. J. Med. 1990; 323:1228–33.
84. Feagan B., Greenberg G., Wild G. et al. *Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the  $\alpha 4\beta 7$  integrin*. N. Engl. J. Med. 2005; 352:2499–507.
85. Fefferman D.S., Farrell R.J. *Endoscopy in inflammatory bowel disease: indications, surveillance, and use in clinical practice*. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2005; 3:11–24.
86. Fina D., Pallone F. *What is the role of cytokines and chemokines in IBD?* Inflamm. Bowel Dis. 2008; 14 (suppl. 2): S117–S118.
87. Fiocchi C. *Susceptibility Genes and overall pathogenesis of inflammatory bowel disease: where do we stand?* Dig. Dis. 2009; 27:226–35.
88. Fiocchi C. *The multifactorial pathogenesis of IBD. Inflammatory bowel disease – Diagnostic and therapeutic strategies*. Falk Symposium 154. Moscow, 2006.
89. Fonager K., Sorensen H.T., Olsen J. *Change in incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Denmark. A study based on National Registry of Patients, 1981–1992*. Int J. Epidemiol. 1997; 26:1003–8.
90. Forrest K., Symmons D., Foster P. *Systemic review: is ingestion of paracetamol or non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease?* Aliment. Pharmacol. Ther. 2004; 20:1035–43.
91. Fowler E.V., Doecke J., Simms L.A. et al. *ATG16L1 T300A shows strong association with disease subgroups in a large Australian IBD population: further support for significant disease heterogeneity*. Am. J. Gastroenterol. 2008; 103:2519–26.
92. Fraser A.G., Orchard T.R., Jewell D.P. *The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review*. Gut 2002; 50:485–9.
93. Fuss I.J. *The role of IL-13 and the IL-13Ra2 in experimental and human ulcerative colitis*. Mechanisms of intestinal inflammation. Falk Work-

- shop. Dresden, 2007: 29.
94. Gan S.I., Beck P.L. *A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management*. Am. J. Gastroenterol. 2003; 98:2363-71.
95. Garcia-Sanchez V., Iglesias-Flores E., Gonzalez R. et al. *Does fecal calprotectin predict relapse in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis?* J. Crohn's Colitis 2010; 4:144-52.
96. Gasche C., Lomer M.C., Cavil I. et al. *Iron, anemia, and inflammatory bowel disease*. Gut 2004; 53:1190-7.
97. Genunche-Dumitrescu A., Mitrut P., Badea D., Badea M. *The serum level of cytokines (IL-1, IL-6) and TNF-alfa in patients with inflammatory bowel disease*. Mechanisms of intestinal inflammation. Falk Workshop. Dresden, 2007: A 14.
98. Gheorghe C., Pascu O., Gheorghe L. et al. *Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicenter study*. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2004; 16:1153-9.
99. Gionchetti P., Campieri M., Belluzzi A. et al. *Interleukin-1 release in patients with ulcerative colitis*. The Italian J. Gastroenterol. 1991; 23:127.
100. Gisbert J.P., Gomollon F. *Common Misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease*. Am. J. Gastroenterol. 2008; 103:1299-307.
101. Glas J., Konrad A., Schmechel S., et al. *The ATG16L1 gene variants rs2241879 and rs2241880 (T300A) are strongly associated with susceptibility to Crohn's disease in the German population*. Am. J. Gastroenterol. 2008; 103:682-91.
102. Goldis A., Dobru D., Bancu L. et al. *Epidemiological aspects of IBD in the western part of Romania*. J. Crohn's Colitis 2010; 4 (1): S111.
103. Goodhand J., Hedin C., Croft N. et al. *Adolescents with IBD*. J Crohn's Colits 2011; 5(6):509-19.
104. Gross U., Andus T., Royler G. et al. *Tumor necrosis factor and its receptors*. Inflammatory Bowel Disease – from Bench to Bedside. Ed. Andus T. et al. Proceeding of the Falk Sympos. N96, 1997: 175-83.
105. Guitart J. *Management of dermatologic complications of inflammatory bowel disease*. Am. J. Gastroenterol. 2007; 102: S68-S71.
106. Ha Ch., Magowan S., Accortt N. et al. *Risc of arterial thrombotic events in inflammatory bowel disease*. Am. J. Gastroenterol. 2009; 105:1178-82.

107. Habeeb M.A., Rajalingam R., Dhar A. et al. *HLA association and occurrence of autoantibodies in Asian-Indian patients with ulcerative colitis*. Am. J. Gastroenterol. 1997; 92(5):772-6.
108. Hafner S., Timmer A., Herfart H. et al. *The role of domestic hygiene in inflammatory bowel disease: hepatitis A and worm infestation*. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2008; 20:561-6.
109. Halme L., von Smitten K., Stenman S. et al. *Concentrations of pancreatic secretory trypsin inhibitor, acute phase proteins, and neopterin in Crohn's disease. Comparison with clinical disease activity and endoscopic findings*. Scan. J. Clin. Lab. Invest., 1993; 53:359-66.
110. Hanauer S. *The role of biologics in ulcerative colitis*. Dig. Dis. 2010; 28:497-500.
111. Hanauer S., Good L.I., Goodman M.W. et al. *Long-term use of mesalamine (Rowasa) suppositories in remission maintenance of ulcerative proctitis*. Am. J. Gastroenterol. 2000; 95:1749-54.
112. Hanauer S.B., Rutgeerts P., Clark M. et al. *AGA institute consensus development conference on the use of biologics in the treatment of inflammatory bowel disease*. Gastroenterology 2007; 133:312-39.
113. Hansen T., Jess T., Vind I. et al. *Environmental factors in inflammatory bowel disease*. J Crohn's Colitis 2011; 5(6):577-84.
114. Hardy T.L., Bulmer E. *Ulcerative colitis: survey of 95 cases*. Br. Med. J. 1933; ii:812-5.
115. Harris J., de Haro S.A., Master S.S. et al. *T helper 2 cytokines inhibit autophagic control of intracellular Mycobacterium tuberculosis*. Immunity 2007; 27:505-17.
116. Herfart H.H., Long M.D. *Capsule and balloon endoscopy: when are they really needed in patients with inflammatory bowel disease?* Dig. Dis. 2010; 28:439-44.
117. Herrinton L. J., Liu Liyan, Lewis J.D. et al. *Incidence and Prevalence of Inflammatory Bowel Disease in a Northern California Managed Care Organization, 1996-2002*. Am. J. Gastroenter. 2008; 103:1998-2006.
118. Heuft-Dorenbosch L., Landewe R., Weijers R. et al. *Combining information obtained from magnetic resonance imaging and conventional radiographs to detect sacroiliitis in patients with recent onset inflammatory back pain*. Ann. Rheum. Dis. 2006; 65:804-8.

119. Higgins P.D.R. *New keys to maintenance treatment in ulcerative colitis*. Dig. Dis. 2010; 28:483-9.
120. Hindorf U., Lindqvist M., Peterson C. et al. *Pharmacogenetics during standardised initiation of thiopurine treatment in inflammatory bowel disease*. Gut 2006; 55:1423-31.
121. Ho G.T., Nimmo E.R., Tenesa A. et al. *Allelic variations of the multi-drug resistance gene determine susceptibility and disease behavior in ulcerative colitis*. Gastroenterology 2005; 128:288-96.
122. Hosokawa T., Kusugami K., Ina K. et al. *Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor in the colonic mucosa of inflammatory bowel disease*. J. Gastroenterol. Hepatol. 1999; 14:987-96.
123. Hotineanu
124. Hotineanu V.
125. Hugot J.P., Chamaillard M., Zouali H. et al. *Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease*. Nature 2001; 411:599-603.
126. Hugot J.P., Laurent-Puig P., Gower-Rousseau C. et al. *Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16*. Nature 1996; 379:821-2.
127. Hugot J.P., Zaccaria I., Cavanaugh J. et al. *Prevalence of CARD15/NOD2 mutations in Caucasian healthy people*. Am. J. Gastroenterol 2007; 102:1259-67.
128. *IBD in Different Age Groups*. Editors: Rogler G., Gassul M., Levine A., Lopez San Roman A. Falk Symposium 168, march 27-28, 2009, Madrid: Karger, 2009.
129. Ingram J.R., Thomas G.A., Rhodes J. et al. *Nicotine enemas: smoke and mirrors in the treatment of active ulcerative colitis*. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2005; 3:1107-14.
130. Irving P.M., Pasi K.J., Rampton D.S. *Thrombosis and inflammatory bowel disease*. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2005; 3:617-28.
131. Isaacs K., Herfarth H. *Role of probiotic therapy in IBD*. Inflamm. Bowel dis. 2008; 14: 1597-605.
132. Issa M., Vijayapal A., Graham M. B. et al. *Impact of Clostridium difficile on inflammatory bowel disease*. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007; 5:345-51.
133. Jain S., Pithadia A. *Pathogenesis of inflammatory bowel disease*. The Internet J of Gastroenterology 2009; 8(1) ISSN: 1528-8323.



134. Jakobovits S., Travis S.P.L. *The management of acute severe ulcerative colitis*. Br. Med. Bull. 2006; 75:131-44.
135. Jess T., Gamborg M., Munkholm P., Sorensen T.I.A. *Overall and cause-specific mortality in ulcerative colitis: meta-analysis of population-based inception cohort studies*. Am. J. Gastroenterol. 2007; 102:609-17.
136. Jewell D.P. *Genetic basis of inflammatory bowel disease*. In: Inflammation in the intestinal tract: pathogenesis and treatment. Falk symposium 169. Kiev, 2009: 17.
137. Jowett S.L., Seal C.J., Pearce M.S. et al. *Influence of dietary factors on the clinical course of ulcerative colitis: a prospective cohort study*. Gut 2004; 53:1479-84.
138. Kane S.V., Bjorkman D.J. *The efficacy of oral 5-ASAs in the treatment of active ulcerative colitis: a systematic review*. Rev. Gastroenterol. Disord. 2003; 3:210-18.
139. Karp SM, Koch TR. *Oxidative stress and antioxidants in inflammatory bowel disease*. Dis Mon 2006; 52(5): 199-207.
140. Kaser A., Nieuwenhuis E., Glimcher L., Blumberg R. *Innate immunity in inflammatory bowel disease*. Inflammatory bowel disease – Diagnostic and therapeutic strategies. Falk Symposium 154. Moscow, 2006: 23.
141. Kaser A., Zeissig S., Blumberg R.S. *Genes and environment: how will our concepts on the pathophysiology of IBD develop in the future?* Dig. Dis. 2010; 28:395-405.
142. Katsanos K.H., Vermeire S., Christodoulou D.K. et al. *Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease 10 years after diagnosis: results of a population-based European collaborative follow-up study*. Digestion 2007; 75:113–21.
143. Kiesslich R. *Chromoendoscopy: what is its true value for ulcerative colitis surveillance?* Dig. Dis. 2010; 28:445-51.
144. Kildebo S., Nordgard K., Aronsen O. et al. *The incidence of ulcerative colitis in Northern Norway from 1983 to 1986*. Scand. J. Gastroenterol. 1990; 25:890-6.
145. Kirsner J.B., Spencer J.A. *Family occurrence of ulcerative colitis, regional enteritis, and ileocolitis*. Ann. Intern. Med. 1963; 59:133-44.
146. Klement E., Cohen R.V., Boxman J. et al. *Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis*. Am. J. Clin. Nutr. 2004; 80:1342-52.

147. Kobayashi T., Okamoto S., Hisamatsu T. et al. *IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease*. Gut 2008; 57:1682-9.
148. Koch T.R., Yuan L.-X., Stryker S. J. et al. Total antioxidant capacity of colon in patients with chronic ulcerative colitis. Dig dis Sci 2000; 45(9):1814-1819.
149. Kornbluth A., Sachar D. B. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults (Update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am. J. Gastroenterol. 2004; 98:1371-85.
150. Kruidenier L., Kuiper I., Lamers C., Verspaget H. Intestinal oxidative damage in inflammatory bowel disease: semi-quantification, localization, and association with mucosal antioxidants. J of Pathology 2003; 201 (1):28-36.
151. Kruis W., Frick P., Pokrotnieks J. et al. *Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine*. Gut 2004; 53:1617-23.
152. Lakatos L., Mester G., Erdelyi Z. et al. *Striking elevation in incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in a province of western Hungary between 1977-2001*. World J. Gastroenterol. 2004; 10: 405-9.
153. Lakatos P. *Environmental factors affecting inflammatory bowel disease: have we made progress?* Dig. Dis. 2009; 27:215-25.
154. Lakatos P., Fischer S., Lakatos L. et al. *Current concept on the pathogenesis of IBD: crosstalk between genetic and microbial factors. Pathogenic bacteria, altered bacterial sensing or changes in mucosal integrity take "toll"?* World J. Gastroenterol 2006; 12:1829-40.
155. Langholz E., Munkholm P., Davidsen M., Binder V. *Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years*. Gastroenterology 1994; 107:3-11.
156. Latella G., Fiocchi C., Caprili R. *News from the "5<sup>th</sup> international meeting on inflammatory bowel disease" CAPRI 2010*. J. Crohn's Colitis 2010; 4:690-702.
157. Latiano A., Palmieri O., Cucchiara S. et al. *Polymorphism of the IRGM gene might predispose to fistulizing behavior in Crohn's disease*. Am. J. Gastroenterol 2009; 104: 110-6.
158. Lawson M.M., Thomas A.G., Akobeng A.K. *Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis*. Cochrane Database Syst. Rev. 2006; 3: CD005112.

159. Lee N., Radford-Smith G., Taaffe D.R. *Bone loss in Crohn's disease: exercise as a potential countermeasure*. Inflamm. Bowel Dis. 2005; 11:1108-18.
160. Leidenius M.N.K., Koskimies S.A., Kellokumpu I.H., Hockerstedt K.A.V. *HLA antigens in ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis*. Acta Path. Microbiol. Immunol. Scandinavica 1995; 103(7-8):519-24.
161. Lennard-Jones J.E., Shivananda S., the EC-IBD Study Group. *Clinical uniformity of inflammatory bowel disease at presentation and during the first year of disease in the north and south of Europe*. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1997; 9:353-9.
162. Lerebours E., Gower-Rousseau C., Merle V. et al. *Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease onset: a population-based case-control study*. Am. J. Gastroenterol. 2007; 102:122-31.
163. Levine B., Deretic V. *Unveiling the roles of autophagy in innate and adaptive immunity*. Nat. Rev. Immunol. 2007; 7:767-77.
164. Lichtenstein G.R., Abreu M.T., Cohen R., Tremaine W. *AGA Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease*. Gastroenterology 2006; 130:940-87.
165. Limbergen J., Russell R.K., Nimmo E.R., Satsangi J. *The Genetics of inflammatory bowel disease*. Am. J. Gastroenterol 2007; 102:2820-31.
166. Lochs H., Dejong F., Hammargvist X. et al. *ESPEN Guidelines on enteral nutrition: Gastroenterology*. Clin Nutr 2006; 25(2):260-74.
167. Lofberg R., Danielsson A., Suhr O. et al. *Oral budesonide vs prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis*. Gastroenterol. 1996; 110:1713-8.
168. Loftus E., Silverstein M., Sandborn W. et al. *Ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-1993; incidence, prevalence, and survival*. Gut 2000; 46(3):336-43.
169. Loftus Jr. E.V., Kane S.V., Bjorkman D. *Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis*. Aliment. Pharmacol. Ther. 2004; 19:179-89.
170. Lok K.H., Hung H.G., Ng C.H. et al. *Epidemiology and clinical characteristics of ulcerative colitis in Chinese population: Experience from a single center in Hong Kong*. J. Gastroenterol. Hepatol. 2007; 22:1450-5.

171. Lorenz-Meyer H. *Inflammatory bowel disease. Laboratory diagnostics.* Germany: Städtisches Krankenhaus Friedrichshafen. 2008.
172. Makharia G.K., Sood A. Midha V. *A randomized double blind, placebo-controlled trial of a probiotic preparation, VSL#3, for the treatment of mild to moderate active ulcerative colitis.* Gastroenterol. 2008; 701:861-6.
173. Mantzaris G. J., Archavlis E., Christoforidis P. et al. *A prospective randomized controlled trial of oral ciprofloxacin in acute ulcerative colitis.* Am. J. Gastroenterol. 1997; 92:454-6.
174. Mantzaris G. J., Petraki E., Archavlis E. et al. *A prospective randomized controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis.* Scand. J. Gastroenterol. 2001; 36:971-4.
175. Maor I., Rainis T., Lanir A., Lavy A. *Oxidative stress, inflammation and neutrophil superoxide release in patients with Crohn's disease: distinction between active and non-active disease.* Dig Dis Sci 2008, 53(8):2208-14.
176. Marcelletti J., Moskowitz D., Stempak J et al. *Anti-microbial antibody markers as prognostic indicators of inflammatory bowel disease course.* Gastroenterol. 2005; 128 (suppl. 4): A 305.
177. Marshall J.K., Irvine E.J. *Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis.* Aliment. Pharmacol. Ther. 1995; 9:293-300.
178. Marteau P, Chaput U. *Bacteria as trigger for chronic gastrointestinal disorders.* Dig Dis 2011; 29:166-71.
179. Marteau P., Probert C.S., Lindgren S. et al. *Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study.* Gut 2005; 54:960-5.
180. Martinez C., Antolin M., Santos J. et al. *Unstable composition of the fecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission.* Am. J. Gastroenterol. 2008; 103:643-8.
181. Masuda H., Nakamura Y., Tanaka T., Hayakawa S. *Distinct relationship between HLA-DR genes and intractability of ulcerative colitis.* J. Gastroenterol. 1994; 89:1957-62.
182. Matsuoka K., Iwao Y., Mori T. et al. *Cytomegalovirus is frequently re-*

- activated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients.* Am. J. Gastroenterol. 2007; 102:331-7.
183. Mazor Y., Maza I., Kaufman E. et al. *Prediction of disease complication occurrence in Crohn's disease using phenotype and genotype parameters at diagnosis.* J Crohn's Colitis 2011; 5(6):592-7.
184. Mihu I., Pleșca V., Nicu O., Maximenco E. *Boala Crohn la copil.* Protocol clinic național, Chișinău 2009.
185. Mihu I., Pleșca V., Nicu O., Maximenco E. *Colita ulceroasă la copil.* Protocol clinic național, Chișinău 2009.
186. Minami M., Ohta M., Ohkura T. et al. *Cytomegalovirus infection in severe ulcerative colitis patients undergoing continuous intravenous cyclosporine treatment in Japan.* World J Gastroenterol. 2007; 13:754-60.
187. Mintz R., Feller E.R., Bahr R.L., Shah S.A. *Ocular manifestations of inflammatory bowel disease.* Inflamm. Bowel. Dis. 2004; 10:135-9.
188. Moody G.A., Eaden J.A., Helyes Z., Mayberry J.F. *Oral or rectal administration of drugs in IBD?* Aliment. Pharmacol. Ther. 1997; 11:999-1000.
189. Morita N., Toki S., Hirohashi T. et al. *Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Japan: Nationalwide epidemiological survey during the year 1991.* J. Gastroenterol. 1995; 30 (suppl. 8):1-4.
190. Mulder C.J.J., Fockens P., Meijer J.W.R. et al. *Beclomethasone dipropionate (3mg) vs 5-aminosalicylic acid (2g) vs the combination of both (3 mg/2 g) as retention enemas in active ulcerative proctitis.* Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1996; 8:549-53.
191. Munkholm P., Langholz E., Neilsen J.H. et al. *Incidence and prevalence of Crohn's disease in the county of Copenhagen, 1962-87: a sixfold increase in incidence.* Scan. J. Gastroenterol. 1992; 27:609-14.
192. Narula N., Fedorak R.N. *Does smoking reduce infliximab's effectiveness against Crohn's disease?* Can. J. Gastroenterol. 2009; 23:121-5.
193. Navaneethan U., Parasa S., Venkatesh P. et al. *Prevalence and risk factors for colonic perforation in hospitalized inflammatory bowel disease patients.* J Crohn's Colitis 2011; 5(5): 189-95.
194. Neurath M.F. *T-lymphocyte dysregulation. Inflammatory bowel disease.* 6 edition. Ed. Sartor R., Sandborn W., 2004: 202-3.
195. Ng S.C., Hart A.L., Kamm M.A. et al. *Mechanisms of action of probiotics: recent advances.* Inflamm. Bowel Dis. 2009; 15 (2):300-10.

196. Ng V., Millard W., Lebrun C. et al. *Low-intensity exercise improves quality of life in patients with Crohn's disease*. Clin. J. Sport Med. 2007; 17:384-8.
197. Nguyen G.C., Kaplan G.G., Harris M.L., Brant S. R. *A national survey of the prevalence and impact of Clostridium difficile infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients*. Am J. Gastroenterol 2008; 103:1443-50.
198. Niv Y., Abuksis G., Fraser G.M. *Epidemiology of ulcerative colitis in Israel: A survey of Israel kibbutz settlements*. Am. J. Gastroenterol 2000; 95:693-8.
199. Noble C.L., Abbas A.R., Cornelius J. et al. *Regional variation in gene expression in the healthy colon is dysregulated in ulcerative colitis*. Gut 2008; 57:1398-1405.
200. O'Sullivan M., O'Morain C. *Nutrition in inflammatory bowel disease*. Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol. 2006; 20:561-73.
201. Ogura Y., Inohara N., Benito A. et al. *NOD2, a NOD1-Apaf-1 family member that is restricted to monocytes and activates NF-kB*. J. Biol. Chem 2001; 276:4812-8.
202. Ohkusa T., Nomura T., Terai T. et al. *Effectiveness of antibiotic combination therapy in patients with active ulcerative colitis: a randomized, controlled pilot trial with long-term follow-up*. Scand. J. Gastroenterol. 2005; 40:1334-42.
203. Oren R., Arber N., Odes S. et al. *Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial*. Gastroenterology 1996; 110:1416 - 21.
204. Parente F., Molteni M., Marino B. et al. *Bowel ultrasound and mucosal healing in ulcerative colitis*. Dig. Dis. 2009; 27:285-90.
205. Parkes M., Barrett J.C., Prescott N.J. et al. *Sequence variants in the autophagy gene IRGM and multiple other replicating loci contribute to Crohn's disease susceptibility*. Nat. Genet. 2007; 39:830-2.
206. Pasha S. F., Leighton J.A. *Comment to "Risk factors and protective measures for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis"*. Gastroenterol. 2006; 130:98-9.
207. Peeters M., Joossens S., Vermeire S. et al. *Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease*. Am. J. Gastroenterol. 2001; 96:730-4.

208. Perri F., Annese V., Pieroli A. et al. *HLA antigens and pANCA define ulcerative colitis as a genetically heterogeneous disorder*. Ital. J. Gastroenterol. Hepatol. 1998; 30(1):56-61.
209. Pua H.H., Dzhagalov I., Chuck M. et al. *A critical role for the autophagy gene Atg5 in T cell survival and proliferation*. J. Exp. Med. 2007; 204:25-31.
210. Quinton J.F., Sendid B., Reumax D. et al. *Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role*. Gut 1998; 42:788-91.
211. Regueiro M., Loftus Jr. E.V., Steinhart A.H., Cohen R.D. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. Inflamm. Bowel Dis. 2006; 12:979-94.
212. Reimund J.M., Kuroki F. et al. Antioxidant and immune status in active Crohn's disease: a possible relationship. Clin Nutr 2000; 19(1):43-48.
213. Rezaie A., Parker R., Abdollahi M. *Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: an epiphenomenon or the cause?* Dig Dis Sci 2007; 52:2015-2021.
214. Rioux J.D., Xavier R.J., Taylor K.D. et al. *Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn's disease and implicates autophagy in disease pathogenesis*. Nat. Genet. 2007; 39:596-604.
215. Rodemann J.F., Dubberke E.R., Reske K.A., Seo da H., Stone C.D. *Incidence of Clostridium difficile infection in inflammatory bowel disease*. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007; 5:339-44.
216. Rodgers A.D., Cummins A.G. *CRP correlates with clinical score in ulcerative colitis but not in Crohn's disease*. Dig. Dis. Sci. 2007; 52:2063-8.
217. Rogler G. *Interaction between susceptibility and environment: examples from the digestive tract*. Dig Dis 2011; 29:136-43.
218. Rubin G., Hungin A., Kelly P., Ling J. *Epidemiological features of inflammatory bowel disease in North of England*. Gastroenterology 1999; 110: A1004.
219. Russel M.G.V.M., Engels L.G., Muris J.W. et al. *"Modern life" in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors*. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 1998; 10:243-9.

220. Rutgeerts P., Sandborn W.J., Feagan B. et al. *Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis*. N. Engl. J. Med. 2005; 233:2462-73.
221. Rutgeerts P., Vermeire S., Van Assche G. *Mucosal healing in inflammatory bowel disease: impossible ideal or therapeutic target?* Gut 2007; 56:453-5.
222. Rutter M.D., Saunders B.P., Wilkinson K.H. et al. *Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk*. Gut 2004; 53:1813-6.
223. Safdi M., DeMicco M., Sninsky C. et al. *A double-blind comparison of oral vs rectal mesalamine vs combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis*. Am. J. Gastroenterol. 1997; 92:1867-71.
224. Sandborn W. *State-of-the-art: immunosuppression and biologic therapy*. Dig. Dis. 2010; 28:536-42.
225. Sandborn W.J. *Preliminary data on the use of apheresis in inflammatory bowel disease*. Inflamm. Bowel Dis. 2006; 12(Suppl 1): S15-21.
226. Sandborn W.J. *Serologic markers in inflammatory bowel disease: state of the art*. Rev. Gastroenterol. Disord. 2004; 4:167-74.
227. Sandborn W.J., Hanauer S.B. *Systematic review: the pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine pro-drugs used in the management of ulcerative colitis*. Aliment. Pharmacol. Ther. 2003; 17:29-42.
228. Sandborn W.J., Kamm M.A., Lichtenstein G.R. et al. *Multi Matrix System mesalazine for the induction of remission in patients with mild-to-moderate ulcerative colitis: a combined analysis of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials*. Aliment. Pharmacol. Ther. 2007; 26:205-15.
229. Sandborn W.J., Stenson W.F., Brynskov J. et al. *Safety of celecoxib in patients with ulcerative colitis in remission: placebo-controlled pilot study*. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2006; 4:203-11.
230. Sanjuan M.A., Dillon C.P., Tait S.W. et al. *Toll-like receptor signaling in macrophages links the autophagy pathway to phagocytosis*. Nature 2007; 450:1253-7.
231. Satsangi J., Parkes M., Louis E. et al. *Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12*. Nat. Genet. 1996; 14:199-202.



232. Satsangi J., Silverberg M.S., Vermeire S., Colombel J.F. *The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus and implications*. Gut 2006; 55:749–53.
233. Satsangi J., Jewell D.P. *The genetics of inflammatory bowel disease*. Gut 1997; 40 (5):572-4.
234. Sawada K., Kusugami K., Suzuki Y. et al. *Leukocytapheresis in ulcerative colitis: results of a multicenter double-blind prospective case-control study with sham apheresis as placebo treatment*. Am. J. Gastroenterol. 2005; 100:1362-9.
235. Schreiber S. *Clinical implications of genetic findings in inflammatory bowel disease*. Inflammation in the intestinal tract. Falk symposium 169. Kiev, 2009:18-9.
236. Schreider S. *New genetic defects in IBD and their relation to epithelial barrier function*. Mechanisms of intestinal inflammation. Falk Workshop. Dresden, 2007: 15-16.
237. Schreyer A.G., Scheibl K., Heiss P. et al. *MR colonography in inflammatory bowel disease*. Abdom. Imaging. 2006; 31:302–7.
238. Schroeder K.W., Tremaine W.J., Ilstrup D.M. *Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis*. N. Engl. J. Med. 1987; 317:1625–29.
239. Schwarz S., Ammirati M. et al. *Identification of indeterminate colitis using PANCA and ASCA*. Gastroenterol. 2000; 118 (suppl. 2): A 1891.
240. Seksik P., Nion-Larmurier I., Sokol H. et al. *Effects of light smoking consumption on the clinical course of Crohn's disease*. Inflamm. Bowel Dis. 2009; 15:734-41.
241. Seksik P., Rigottier-Gois L., Gramet G. et al. *Alterations of dominant fecal bacterial groups in patients with Crohn's disease of the colon*. Gut 2003; 52:237-42.
242. Serra I., Oller B., Manosa M. et al. *Systemic amyloidosis in inflammatory bowel disease: retrospective study on its prevalence, clinical presentation, and outcome*. J. Crohn's Colitis 2010; 4:269-74.
243. Sharkey L., Bredin F., Nightingale A. et al. *The use of Cyclosporin A in acute steroid-refractory ulcerative colitis: long term outcomes*. J Crohn's Colitis 2011; 5(2):91-4.
244. Shivanada S., Lennard-Jones J., Logan R. *Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and*

- south? *Results of the European Collaborative Study of the Inflammatory Bowel Disease EC-IBD*. Gut 1996; 39(5):690-7.
245. Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T. et al. *Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology*. Can J Gastroenterol 2005;19(Suppl A):5-36.
246. Sincic B.M., Vucelic B., Persic M. et al. *Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study*. Scand. J. Gastroenterol. 2006; 41:437-44.
247. Singh S., Graff L.A., Bernstein Ch.N. *Do NSAIDs, antibiotics, infections or stress trigger flares in IBD*. Am. J. Gastroenterol. 2009; 104:1298-1313.
248. Sonnenberg A., McCarty D.J., Jacobsen S.J. *Geographic variation of inflammatory bowel disease within the United States*. Gastroenterol. 1991; 100 (1):143-9.
249. Sood A., Midha V., Sood N. et al. *Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Punjab, North India*. Gut 2003; 52:1587-90.
250. Stange E.F., Travis S.P.L., Vermeire S. et al. *European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis*. J. Crohn's and Colitis 2008; 2:1-23.
251. Stoll M., Corneliussen B., Costello C.M. et al. *Genetic variation in DLG5 is associated with inflammatory bowel disease*. Nat. Genet. 2004; 36: 476-80.
252. Su C., Lewis J.D., Goldberg B., Brensinger C., Lichtenstein G.R. *A meta-analysis of the placebo rates of remission and response in clinical trials of active ulcerative colitis*. Gastroenterology 2007; 132:516-26.
253. Summers R.W., Elliott D.E., Urban J.F. et al. *Trichuris suis therapy in Crohn's disease*. Gut 2005; 54:87-90.
254. Summers R.W., Elliott D.E., Urban J.F. et al. *Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial*. Gastroenterol. 2005; 128:825-32.
255. Sutherland L., MacDonald J.K. *Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis*. Cochrane Database Syst. Rev. 2006; 2: CD000543.
256. Swidsinski A., Ladhoff A., Pernthaler A. et al. *Mucosal flora in inflam-*

- matory bowel disease*. *Gastroenterology* 2002; 122:44-54.
257. Takeuchi K., Smale S., Premchand P. et al. *Prevalence and mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease*. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006; 4:196-202.
258. Tamboli C.P., Neut C., Desreumaux P., Colombel J.F. *Dysbiosis in inflammatory bowel disease*. *Gut* 2004; 53:1-4.
259. Tannock G.W. *Molecular analysis of the intestinal microflora in IBD*. Mechanisms of intestinal inflammation. Falk Workshop. Dresden, 2007: 33.
260. Taurog J.D., Richardson J.A., Croft J.T. et al. *The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats*. *J. Exp. Med.* 1994; 180:2359-64.
261. Thia K.T., Loftus E.V., Sandborn W.J., Suk-Kyun Yang. *An update on the Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease in Asia*. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 3167-82.
262. Thiebaut R., Kotti S., Jung C. et al. *TNFSF15 polymorphism are associated with susceptibility to inflammatory bowel disease in a new European cohort*. *Am. J. Gastroenterol* 2009; 104: 384-91.
263. Thompson N.P., Montgomery S.M., Pounder R.E., Wakefield A.J. *Is measles vaccination a risk factor for inflammatory bowel disease?* *Lancet* 1995; 345:1071-4.
264. Tibble J.A., Sigthorsson G., Bridger S. et al. *Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease*. *Gastroenterology* 2000; 119:15-22.
265. Timiş T.
266. Togashi H. et al. *Analysis of hepatic oxidative stress status by electron spin resonance spectroscopy and imaging*. *Free Radic Biol Med* 2000, 28(6):846-853.
267. Torio M., Ishimura M., Ohga s. et al. *Nephrolithiasis as an extra-intestinal presentation of pediatric inflammatory bowel disease unclassified*. *J. Crohn's and Colitis* 2010; 4:674 - 8.
268. Torres Y., Mendoza F., Garsia F et al. *Epidemiological prospective study in inflammatory bowel disease in Aljarafe region (Seville)*. *J. Crohn's Colitis* 2010; 4(1): S107.
269. Travis S., Stange E., Lemann M. et al. *European evidence-based Con-*

- sensus on the management of ulcerative colitis: Current management.* J. Crohn's Colitis 2008; 2:24-62.
270. Travis S.P.L., Dinesen L. *Remission in trials of ulcerative colitis - what does it mean?* Pract. Gastroenterol. 2006; 30:17-20.
271. Travis S.P.L., Farrant J.M., Ricketts C. et al. *Predicting outcome in severe ulcerative colitis.* Gut 1996; 38:905-10.
272. Trost L.B., Mc Donnel J.K. *Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease.* Postgrad. Med. J. 2005; 81:580-5.
273. Truelove S.C., Witts L.J. *Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial.* Br. Med. J. 1955; II:1041-8.
274. Țurcan S. *Ce s-a schimbat în manifestările clinice și în evoluția colitei ulcerose în Republica Moldova timp de 30 de ani?* Curierul medical 2011; 319(1):33-7.
275. Țurcan S., Dumbrava V.-T., Tofan-Scutaru L., Peltec A. *Lipid peroxidation and enzymatic antioxidants in ulcerative colitis.* Curierul medical 2011; 320(2):10-3.
276. Țurcan S., Tanase R., Bârca S., Țibuleac T. *Evoluția indicilor epidemiologici și clinici în colita ulcerasă în Republica Moldova.* Romanian Journal of Gastroenterology 2005;14(supl.1):120-1.
277. Turner D., Mack D., Hyams J. et al. *C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate or both? A systematic evaluation in pediatric ulcerative colitis.* J Crohn's Colitis 2011; 5(5):423-9.
278. Turner D., Walsh C., Steinhart A.H., Griffiths A.M. *Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression.* Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007; 5:103-10.
279. Turunen U. M., Farkkila M., Hakala K. et al. *Long-term treatment of ulcerative colitis with ciprofloxacin: a prospective, double-blind, placebo-controlled study.* Gastroenterol. 1998; 115:1072-8.
280. Tuzun A., Erdil A., Inal V. et al. *Oxidative stress and antioxidant capacity in patients with inflammatory bowel disease.* Clin Biochem 2002;35:569-72.
281. Tysc C., Jarnerot G. *Ulcerative proctocolitis in Orebro, Sweden – a retrospective epidemiologic study, 1963-87.* Scand. J.Gastroenterol. 1992; 27:945-50.
282. Van Gossum A., Cabre E., Hebuterne X. et al. *ESPEN Guidelines on*

- Parentera nutrition: Gastroenterology.* Clin Nutr 2009; 28(4):415-27.
283. Vanderpool Ch., Yan F., Polk D.B. *Mechanisms of probiotic action: implication for therapeutic application in inflammatory bowel disease.* Inflamm. Bowel Dis. 2008; 14 (11):1585-96.
284. Vasiliauskas E.A., Kam L.Y. et al. *Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics.* Gut 2000; 47:487-96.
285. Vazquez-Rodriguez S., Carpio D., Soto S. et al. *Inflammatory bowel disease in Pontevedra, northwest of Spain: Higher incidence and prevalence than previously reported.* J Crohn's Colitis 2010; 4(1): S112.
286. Vidal A., Gomez-Gil E., Sans M. et al. *Life events and inflammatory bowel disease relapse: a prospective study of patients enrolled in remission.* Am. J. Gastroenterol. 2006; 101:775-81.
287. Voegtlin M., Vavricka S. R., Schoepfer A. M. et al. *Prevalence of anaemia in inflammatory bowel disease in Switzerland: a cross-section study in patients from private practices and university hospitals.* J. Crohn's and Colitis 2010; 4:642-8.
288. Vucelic B. *IBD in Southern Europe.* IBD-2007 – Achievements in research and clinical practice. Istanbul, 2007:28-31.
289. Vucelic B. *Inflammatory bowel disease: controversies in the use of diagnostic procedures.* Dig. Dis. 2009; 27:269-77.
290. Weersma R.K., Stokkers P.C.F., Cleynen I. et al. *Confirmation of multiple Crohn's disease susceptibility loci in a large Dutch-Belgian cohort.* Am. J. Gastroenterol. 2009; 104:630-8.
291. Weersma R.K., Stokkers P.C.F., van Bodegraven A.A. et al. *Molecular prediction of disease risk and severity in a large Dutch Crohn's disease cohort.* Gut 2009; 58:388-95.
292. Weinstock J.V., Elliot D. E. *Helminths and the IBD hygiene hypothesis.* Inflamm. Bowel Dis. 2009; 15 (1):128-33.
293. Wendland BE, Aghdassi E, Tam C et al. *Lipid peroxidation and plasma antioxidant micronutrients in Crohn disease.* Am J Clin Nutrition 2001; 74(2):259-64.
294. Wierska-Drapalo A., Jaroszewicz J., Flisiak R. et al. *Epidemiological characteristics of inflammatory bowel disease in North-Eastern Poland.* World J. Gastroenterol. 2005; 11: 2630-3.
295. Wildt S., Nordgaard I., Hansen U. et al. *A randomised double-blind pla-*

- cebo-controlled trial with Lactobacillus acidophilus La-5 and Bifidobacterium animalis subsp. Lactis BB-1 for maintenance of remission in ulcerative colitis.* J Crohn's Colitis 2011; 5(2):115-21.
296. World Gastroenterology Organization Global Guideline: *inflammatory bowel disease: a global perspective*. Munich (Germany): World Gastroenterology Organization. 2009.
297. Yang S.K., Lim J., Chang H.S. et al. *Association of TNFSF15 with Crohn's disease in Koreans.* Am. J. Gastroenterol 2008; 103:1437-42.
298. Yang S.K., Yun S., Kim J.H. et al. *Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: A KASID study.* Inflamm. Bowel Dis., 2008; 14:542-9.
299. Yufang Wang, Qin Ouyang and APDW 2004 Chinese IBD working group. *Ulcerative colitis in Chine: analysis of 3100 hospitalized patients.* J. Gastroenterol. Hepatol. 2007; 22:1450-55.
300. Zeitz M. *Immunoregulation: Crohn's disease versus ulcerative colitis.* Inflammatory bowel disease – Diagnostic and therapeutic strategies. Falk Symposium 154. Moscow, 2006: 25-6.
301. Zois C.D., Katsanos K.H., Komidou M., Tsianos E.V. *Neurologic manifestation in inflammatory bowel disease: Current knowledge and novel insights.* J. Crohn's Colitis 2010; 4:115-24.
302. Белоусова Е. А. *Резистентные формы воспалительных заболеваний кишечника: клиническая характеристика и возможности прогнозирования.* Автореф. дисс. докт. мед. наук, Москва 1998.
303. Белоусова Е.А. *Язвенный колит и болезнь Крона.* Тверь: Триада, 2002.
304. Бочков Н.П. *Генетические основы болезней кишечника.* Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 1999; 6:7-13.
305. Ивашкин В.Т., Денисов Н.Л. *Местный иммунитет и микробиоценоз при заболеваниях кишечника.* Российский журнал Гастроэнтерологии, Гепатологии, Колопроктологии 2009; 6:11-6.
306. *Иммунология и аллергология.* Под ред. Воробьева А.А., Быкова А.С., Караулова А.В. Москва: Практическая медицина, 2006.
307. Конович Е.А., Халиф И.Л. *Иммунология язвенного колита и болезни Крона.* В кн.: Воспалительные заболевания кишечника. Под ред. Воробьева Г.И., Халифа И.Л. Москва: Миклош, 2008: 39-70.

308. Корнева Т.К. *Микрофлора кишечника при язвенном колите и болезни Крона*. В кн. Воспалительные заболевания кишечника. Под ред. Воробьева Г.И., Халифа И.Л. Москва: Миклош, 2008, с. 106-135.
309. Лоранская И.Д. *Генетические исследования при неспецифических воспалительных заболеваниях кишечника*. Воспалительные заболевания кишечника. Под ред. Воробьева Г.И., Халифа И.Л. Москва: Миклош, 2008: 26-38.
310. Михайлова Т.Л., Халиф И.Л. *Язвенный колит. Клинические характеристики*. В кн.: Воспалительные заболевания кишечника. Под ред. Воробьева Г.И., Халифа И.Л. Москва: Миклош, 2008, с. 136-147.
311. Серов В.В. *Реакции гиперчувствительности и воспаление*. В кн.: Воспаление. Москва, 1995: 225-40.
312. Хаитов Р.М., Игнатьева Г.А., Сидорович И.Г. *Иммунология*. Москва, 2000, с. 207-212.
313. Халиф И.Л., Михайлова Т.Л., Белоусова Е.А. *Консервативное лечение язвенного колита и болезни Крона*. В кн.: Воспалительные заболевания кишечника. Под ред. Воробьева Г.И., Халифа И.Л. Москва: Миклош, 2008: 247-87.
314. заболевания кишечника. Под ред. Воробьева Г.И., Халифа И.Л. Москва: Миклош, 2008: 247-87.